

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane
Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 0,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 3,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Niebieskie, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5 mm z czarnym nadrukiem „M5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane

Niebieskie, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm z czarnym nadrukiem „M20” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane

Niebieskie, podłużne tabletki powlekane o wymiarach około 16 mm x 6,8 mm z czarnym nadrukiem „M50” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pyrukynd jest wskazany w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać wprowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 5 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę.

Aby stopniowo zwiększać stężenie hemoglobiny (Hb) i zoptymalizować efekt terapeutyczny, dawkowanie produktu leczniczego Pyrukynd należy stopniowo zwiększać przez kolejne poziomy dawki: 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę i 50 mg dwa razy na dobę, przy czym każde kolejne zwiększenie dawki powinno następować co 4 tygodnie (patrz Tabela 1). Poziom Hb i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi należy ocenić przed zwiększeniem dawki do następnego poziomu, ponieważ niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb po dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 50 mg dwa razy na dobę.

Leczenie produktem Pyrukynd ma być z założenia długotrwałe. Należy zaprzestać leczenia produktem Pyrukynd, jeśli u pacjenta nie nastąpi poprawa niedokrwistości hemolitycznej po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki, na podstawie wszystkich wyników badań laboratoryjnych i stanu klinicznego pacjenta, chyba że istnieje inne wyjaśnienie braku odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne współistniejące choroby).

Tabela 1: Zwiększanie dawki i harmonogram leczenia podtrzymującego

Czas trwania	Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące
Dzień 1 do tygodnia 4	Wszyscy pacjenci: 5 mg dwa razy na dobę
Tydzień 5 do tygodnia 8	Jeśli poziom Hb jest poniżej normy lub pacjent wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni: - zwiększyć do dawki 20 mg dwa razy na dobę i utrzymywać przez 4 tygodnie. Jeśli poziom Hb jest w normie, a pacjent nie wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni: - utrzymywać dawkę 5 mg dwa razy na dobę.
Tydzień 9 do tygodnia 12	Jeśli poziom Hb jest poniżej normy lub pacjent wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni: - zwiększyć do dawki 50 mg dwa razy na dobę i utrzymywać na stałe. Jeśli poziom Hb jest w normie, a pacjent nie wymagał przetoczenia krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni: - utrzymywać aktualną dawkę (5 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę).
Leczenie podtrzymujące	Jeśli poziom Hb spadnie, należy rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 50 mg dwa razy na dobę zgodnie z powyższym schematem.

Tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia

Aby zminimalizować ryzyko ostrej hemolizy, należy unikać nagłego przerwania lub zaprzestania stosowania produktu leczniczego Pyrukynd. Dawkę należy zmniejszać, aby stopniowo odstawić produkt leczniczy w ciągu 1 do 2 tygodni (patrz Tabela 2). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów ostrej hemolizy z pogorszeniem niedokrwistości (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 2: Harmonogram zmniejszania dawki

Aktualna dawka	Harmonogram zmniejszania dawki		
	Dzień 1-7	Dzień 8-14	Dzień 15
5 mg dwa razy na dobę	5 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia	nd.
20 mg dwa razy na dobę	20 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia
50 mg dwa razy na dobę	50 mg raz na dobę	20 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia

nd.: nie dotyczy

Pominięcie dawki

Jeśli od czasu, gdy powinna być przyjęta pominięta dawka upłynęły 4 godziny lub mniej, dawkę należy podać jak najszybciej. Jeśli od czasu, gdy powinna być przyjęta pominięta dawka upłynęło więcej niż 4 godziny, nie należy podawać dawki uzupełniającej i pacjent powinien poczekać do czasu następnej planowej dawki. Pacjent powinien następnie powrócić do normalnego schematu dawkowania.

Dostosowanie dawki ze względu na zdarzenia niepożądane

Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki w celu opanowania zdarzenia niepożądanego i (lub) ze względu na tolerancję, dawkę można zmniejszyć do następnego niższego poziomu – 20 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent musi zaprzestać stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, należy postępować zgodnie ze schematem zmniejszania dawki (Tabela 2). W sytuacjach, gdy ryzyko dla pacjenta z powodu zdarzenia niepożądanego jest większe niż ryzyko ostrej hemolizy spowodowanej nagłym odstawieniem produktu leczniczego, leczenie można przerwać bez zmniejszania dawki, a pacjentów należy monitorować pod kątem objawów ostrej hemolizy z nasileniem niedokrwistości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę mitapiwatu badano u dorosłych uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Mitapiwat nie był badany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pyrukynd u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Przeprowadzono badania niekliniczne u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Pyrukynd można przyjmować z posiłkiem lub poza posiłkami. Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych potwierdzających inne sposoby podawania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostra hemoliza

Po nagłym przerwaniu lub zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Pyrukynd obserwowano ostrą hemolizę z następczą niedokrwistością (patrz punkt 4.8). Należy unikać nagłego przerwania lub zaprzestania leczenia produktem Pyrukynd. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki, a nie nagłe zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.2). W przypadku nagłego przerwania leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem objawów ostrej hemolizy i niedokrwistości, które mogą obejmować między innymi żółtaczkę, żółte zabarwienie twardówki i ciemną barwę moczu.

Skuteczność w różnych typach mutacji

Z dwóch badań klinicznych fazy III, *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T*, wykluczono pacjentów, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub u których występowały 2 mutacje inne niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR. W badaniu klinicznym fazy II było 10 uczestników z 2 mutacjami innymi niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR i 5 uczestników homozygotycznych pod względem mutacji R479H. Pacjenci z tymi mutacjami rzadziej wykazują odpowiedź na leczenie produktem Pyrukynd (patrz punkt 5.1). Jeśli nie obserwuje się korzyści klinicznych, należy zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Mitapiwat może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np. etynyloestradiol) (patrz punkt 4.5). Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie dodatkowych lub innych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie określonych produktów leczniczych z mitapiwatem może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zmiany skuteczności mitapiwatu lub zmiany skuteczności jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5). Za każdym razem, gdy rozpoczyna się lub kończy leczenie mitapiwatem lub innymi produktami leczniczymi podawanymi jednocześnie z mitapiwatem należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje między lekami.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mitapiwat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp). Mitapiwat indukuje CYP3A4 i może również indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i urydynodifosforano-glukuronozylotransferazę 1A1 (UGT1A1). Mitapiwat może hamować CYP3A4. Mitapiwat może indukować i hamować P-gp (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na mitapiwat

Inhibitory CYP3A4

Wpływ itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) na farmakokinetykę pojedynczej dawki mitapiwatu oceniano w badaniu fazy I. Itrakonazol zwiększał AUC_{0-t} , AUC_{∞} i C_{max} mitapiwatu odpowiednio 4,7-krotnie, 4,9-krotnie i 1,7-krotnie. Zwiększona ekspozycja na mitapiwat w osoczu może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 z mitapiwatem (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie inhibitora CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Wpływ ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) na farmakokinetykę pojedynczej dawki mitapiwatu oceniano w badaniu fazy I. Ryfampicyna zmniejszała AUC_{0-t} , AUC_{∞} i C_{max} odpowiednio o 91%, 91% i 77%. Zmniejszona ekspozycja na mitapiwat w osoczu może zmniejszać mitapiwat. Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 z mitapiwatem (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie induktora CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zmniejszonej skuteczności mitapiwatu.

Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Mitapiwat wykazuje rozpuszczalność zależną od pH (patrz punkt 5.2) i jednoczesne podawanie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (np. famotydyna) może zmniejszać wchłanianie mitapiwatu (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym interakcji z innymi produktami leczniczymi nie oceniano jednoczesnego stosowania mitapiwatu z produktami leczniczymi powodującymi wzrost pH w żołądku. Jeśli jednoczesne stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zmniejszonej skuteczności mitapiwatu.

Wpływ mitapiwatu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

W badaniu fazy I oceniano wpływ mitapiwatu (100 mg dwa razy na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4). Mitapiwat w stanie stacjonarnym zmniejszał AUC midazolamu (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) i C_{max} odpowiednio o 53% i 37%. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są wrażliwymi substratami CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne podawanie mitapiwatu z wrażliwymi substratami CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanył, karbamazepina, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, sirolimus, takrolimus).

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Mitapiwat może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami CYP3A4 (np. etynyloestradiol) (patrz punkt 4.4) i może wpływać na ich skuteczność (patrz punkt 4.6).

Substraty UGT1A1, CYP2B6 i CYP2C

W oparciu o dane *in vitro* mitapiwat może indukować UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (patrz punkt 5.2) i może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty tych enzymów (np. irynotekan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinid [CYP2C8]; warfaryna [CYP2C9]). W badaniu klinicznym interakcji z innymi produktami leczniczymi nie oceniano jednoczesnego stosowania mitapiwatu z substratami tych enzymów. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są substratami UGT1A1 ani wrażliwymi substratami CYP2B6 lub CYP2C (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne podawanie jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem utraty działania terapeutycznego substratów tych enzymów, zwłaszcza u osób o wąskim indeksie terapeutycznym (np. irynotekan [UGT1A1], cyklofosfamid [CYP2B6], kwas walproinowy [CYP2C19], paklitaksel [CYP2C8], warfaryna, fenytoina [CYP2C9]).

Substraty P-gp

W oparciu o dane *in vitro*, mitapiwat może indukować i hamować P-gp (patrz punkt 5.2) oraz może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty (np. eteksylan dabigatranu) tego transportera. W badaniu klinicznym interakcji z innymi produktami leczniczymi nie oceniano jednoczesnego stosowania mitapiwatu z substratami P-gp. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są substratami P-gp (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne podawanie mitapiwatu z substratami P-gp jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. kolchicina, digoksyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Pyrukynd.

U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Pyrukynd i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Mitapiwat może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy rozważyć dodatkowe lub inne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mitapiwatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Pyrukynd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mitapiwat i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Pyrukynd, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu mitapiwatu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały odwracalny wpływ na narządy rozrodcze samców i samic (patrz punkt 5.3). Przyjmowanie mitapiwatu może wpływać na zdolność kobiety i mężczyzny do poczęcia dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pyrukynd wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn ze względu na możliwość wystąpienia bezsenności podczas leczenia produktem Pyrukynd (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pyrukynd opiera się na danych pochodzących z randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą próby podwójnie ślepej z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej (PK), którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi (*ACTIVATE*) oraz z jednoramiennego badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów z niedoborem PK, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (*ACTIVATE-T*).

Najczęstszym działaniem niepożądanym w obu badaniach była bezsenność (19,4%), a najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi były zmniejszenie aktywności estronu (mężczyźni) (43,5%) i zmniejszenie aktywności estradiolu (mężczyźni) (8,7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pyrukynd zidentyfikowane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem PK przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej z malejącą ciężkością.

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uderzenia gorąca
Badania diagnostyczne	Zmniejszona aktywność estronu (mężczyźni)	Zwiększona aktywność testosteronu we krwi (mężczyźni) Zmniejszenie aktywności estradiolu (mężczyźni)

Opis wybranych działań niepożądanych

Ostra hemoliza

Nagłe przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Pyrukynd może prowadzić do ostrej hemolizy (patrz punkt 4.4). Wskazówki dotyczące przerwania lub zaprzestania leczenia, patrz punkt 4.2.

W badaniu fazy II u 2 z 52 pacjentów (3,8%) doszło do hemolizy po nagłym odstawieniu produktu leczniczego Pyrukynd, w tym 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci ostrej hemolizy. U obu pacjentów, którzy otrzymali początkową dawkę produktu Pyrukynd 300 mg dwa razy na dobę, w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia zaobserwowano szybki i duży wzrost poziomu Hb. Pyrukynd został wówczas nagle odstawiony bez zmniejszania dawki, co spowodowało ostrą hemolizę z niedokrwistością. U pacjentów, którzy pominęli kilka dawek produktu Pyrukynd w późniejszym okresie leczenia lub u których dawkę zmniejszono, nie wystąpiły przypadki ostrej hemolizy.

Zmiany aktywności hormonów płciowych

Mitapiwat jest słabym inhibitorem aromatazy *in vitro*. W badaniu *ACTIVATE* u 1 z 16 (6,3%) mężczyzn wystąpił wzrost testosteronu powyżej normalnego poziomu, a u 2 z 16 (12,5%) i 9 z 16 (56,3%) mężczyzn wystąpił spadek – odpowiednio estradiolu i estronu – poniżej dolnej granicy normy. W badaniu *ACTIVATE-T* u 1 z 7 mężczyzn (14,3%) wystąpił spadek estronu poniżej dolnej granicy normy. Te zmiany w aktywnościach hormonów utrzymywały się przez cały okres badania. U pacjentów, którzy odstawili Pyrukynd pod koniec głównego okresu badania zmiany hormonalne były odwracalne. Analiza hormonów płciowych u pacjentek była ograniczona ze względu na fizjologiczne różnice w aktywnościach hormonów spodziewanych w trakcie normalnego cyklu menstruacyjnego oraz różne rodzaje hormonalnych środków antykoncepcyjnych stosowanych przez pacjentki.

Bezsennać

W badaniu *ACTIVATE* bezsenność była zgłaszana z podobną częstością u pacjentów otrzymujących Pyrukynd i pacjentów otrzymujących placebo, a w głównym okresie badania *ACTIVATE-T* bezsenność zgłoszono u 6 z 27 (22,2%) pacjentów. W badaniu fazy II bezsenność wystąpiła u 5 z 27 (18,5%) pacjentów leczonych dawką 50 mg dwa razy na dobę i u 16 z 25 (64%) pacjentów leczonych dawką 300 mg dwa razy na dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej (PK) oceniano dawki mitapiwatu do poziomu 300 mg dwa razy na dobę. Zdrowi ochotnicy otrzymywali do 2500 mg w pojedynczej dawce i 700 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Jeden pacjent w badaniu klinicznym przyjmował 150 mg dwa razy na dobę, dawkę większą niż zalecana dawka w tym badaniu (50 mg dwa razy na dobę) i nie wystąpiły żadne związane z tym zdarzenia niepożądane.

Pacjenci, którzy w badaniach klinicznych otrzymywali dawki większe niż zalecana maksymalna dawka 50 mg dwa razy na dobę zgłaszali zdarzenia niepożądane zgodne z profilem bezpieczeństwa mitapiwatu u wszystkich pacjentów.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zapewnić odpowiednie środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, kod ACT: B06AX04

Mechanizm działania

Mitapiwat jest aktywatorem kinazy pirogronianowej i działa przez bezpośrednie wiązanie z tetramerem kinazy pirogronianowej. W przypadku niedoboru PK postać kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych (PKR) ulega mutacji, co prowadzi do obniżenia poziomu adenosynotryjfosforanu (ATP), skrócenia czasu życia krwinek czerwonych i przewlekłej hemolizy. Mitapiwat poprawia homeostazę energii krwinek czerwonych przez zwiększenie aktywności PKR.

Działanie farmakodynamiczne

U zdrowych ochotników po podaniu mitapiwatu do stanu stacjonarnego obserwowano zmniejszenie stężenia 2,3-difosfoglicerynianu i zwiększenie stężenia ATP. Zmiany tych markerów farmakodynamicznych nie są uważane za istotne dla oceny aktywności u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, która powinna opierać się wyłącznie na parametrach klinicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Pyrukynd oceniano w 2 międzynarodowych badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej: *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T*.

Pacjenci z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi (ACTIVATE)

Skuteczność produktu leczniczego Pyrukynd badano w międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą próby podwójnie ślepej z kontrolą placebo (*ACTIVATE*), z udziałem 80 dorosłych pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi, co definiowano jako nie więcej niż 4 przetoczenia w ciągu 52-tygodniowego okresu przed leczeniem i żadnych przetoczeń krwi w okresie 3 miesięcy przed leczeniem. Pacjenci byli włączani, jeśli mieli udokumentowaną obecność co najmniej dwóch zmutowanych alleli w genie PKLR, z których co najmniej jeden był mutacją zmiany sensu, oraz stężenie Hb mniejsze lub równe 100 g/L (10 g/dl; 6,2 mmol/l). Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub z dwoma mutacjami innymi niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR zostali wykluczeni, ponieważ nie uzyskali odpowiedzi hemoglobiny (zmiana Hb od wartości wyjściowej $\geq 1,5$ g/dl lub $\geq 1,5$ g/dl lub $\geq 0,9$ mmol/l przy $>50\%$ ocen) w badaniu fazy II z ustalaniem optymalnej dawki. Randomizacja była stratyfikowana według średnich stężeń Hb na etapie badań przesiewowych (<85 vs. ≥ 85 g/l; $< 8,5$ w porównaniu z $\geq 8,5$ g/dl; $< 5,3$ w porównaniu z $\geq 5,3$ mmol/l) i kategorii mutacji genu PKLR (mutacja zmiany sensu/mutacja zmiany sensu vs. mutacja zmiany sensu/mutacja inna niż zmiany sensu). Po okresie zwiększania dawki z 2 kolejnymi etapami zwiększania dawki do poziomu 50 mg dwa razy na dobę, pacjenci przyjmowali stałą dawkę produktu Pyrukynd przez 12 tygodni.

Spśród 80 pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej 40 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmującej produkt Pyrukynd. Trzydziestu pięciu z 40 (87,5%) pacjentów, którzy przyjmowali produkt Pyrukynd, otrzymało zoptymalizowaną dawkę 50 mg dwa razy na dobę po okresie zwiększania dawki. Mediana czasu trwania leczenia produktem Pyrukynd wyniosła 24,1 tygodnia (zakres od 23,6 do 27,4 tygodnia). Ogółem 30 (75%) pacjentów przyjmowało produkt Pyrukynd przez >24 tygodnie. Wśród 80 zrandomizowanych pacjentów mediana wieku wynosiła 32,5 roku (zakres od 18 do 78), z czego 40% stanowili mężczyźni; rasę określono u 87,5% pacjentów, w tym 75% było rasy białej, 10% azjatyckiej, 1,3% rdzennej rasy hawajskiej/innej rasy z wysp Pacyfiku i 1,3% innych ras.

Wyjściową charakterystykę choroby przedstawiono w Tabeli 4.

Table 4: Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi (*ACTIVATE*)

Wyjściowa charakterystyka choroby ¹	Łącznie N=80
Hemoglobina (g/l)², n	80
Mediana	85,08
(min., maks.)	(64,0; 102,3)
Genotyp PKLR, n (%)	
mutacja zmiany sensu/mutacja zmiany sensu	55 (68,8)
mutacja zmiany sensu/mutacja inna niż zmiany sensu	25 (31,3)
Retikulocyty (frakcja 1), n	80
Mediana	0,4009
(min., maks.)	(0,038; 0,827)
Bilirubina pośrednia (μmol/l), n	76
Mediana	74,647
(min., maks.)	(11,03; 294,7)
LDH (U/l), n	79
Mediana	223,5
(min., maks.)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobina (g/l), n	80
Mediana	0,030
(min., maks.)	(0,03; 0,70)
Ferrytyna (μg/l), n	77
Mediana	479,420
(min., maks.)	(21,36; 5890,25)
Kategoria T-score kości udowej wg DXA, n (%)	
≤-2,5	5 (6,3)
>-2,5 - <-1,0	36 (45,0)
≥-1,0	38 (47,5)
Brak	1 (1,3)
Splenektomia w wywiadzie, n (%)	58 (72,5)
Cholecystektomia w wywiadzie, n (%)	58 (72,5)
Wcześniejsza terapia lekiem chelatującym, n (%)	15 (18,8)

DXA: dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska, LDH: dehydrogenaza mleczanowa

¹ n oznacza liczbę pacjentów bez brakujących danych.

² Hb w punkcie wyjściowym w g/dl: mediana 8,51 (zakres: od 6,4 do 10,2). Hb w punkcie wyjściowym w mmol/l: mediana 5,28 (zakres: od 4,0 do 6,3).

Pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi Hb zdefiniowano jako wzrost stężenia Hb o ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej, utrzymujący się w dwóch lub więcej planowych ocenach (16, 20 i 24) w okresie stałej dawki bez przetoczeń krwi. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi (*ACTIVATE*)

	Pyrukynd ¹ N=40	Placebo ¹ N=40	Różnica ¹	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	n (%)	n (%)	Skorygowana różnica ² (CI 95%)	wartość p
Odpowiedź Hb	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	<0,0001

	Pyrukynd¹ N=40	Placebo¹ N=40	Różnica¹	
Drugorzędowe punkty końcowe³	średnia różnica LS CI 95%	średnia różnica LS CI 95%	średnia różnica LS (CI 95%)	wartość p
Hemoglobina (g/l)⁴	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	<0,0001
Bilirubina pośrednia (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	<0,0001
Retikulocyty (frakcja 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobina (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI: przedział ufności, Hb: hemoglobina, LDH: dehydrogenaza mleczanowa, LS: metoda najmniejszych kwadratów

¹ Wszystkie wartości p są dwustronne.

² Różnica skorygowana o czynniki stratyfikacji w randomizacji.

³ Drugorzędowe punkty końcowe obejmują średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w 16., 20. i 24. tygodniu dla Hb, bilirubiny pośredniej, retikulocytów, LDH i haptoglobiny.

⁴ Skorygowana różnica w g/dl wynosi 1,82 (95% CI: 1,24, 2,40). Skorygowana różnica w mmol/l wynosi 1,13 (95% CI: 0,77, 1,49).

W trakcie badania dwóch (5,0%) pacjentów w grupie otrzymującej Pyrukynd i 7 (17,5%) pacjentów w grupie placebo otrzymało przetoczenia krwi.

Piętnastu z 16 pacjentów z odpowiedzią Hb w badaniu *ACTIVATE* kontynuowało długoterminowe badanie uzupełniające i można było ich ocenić pod kątem utrzymania odpowiedzi. Według ostatniej dostępnej oceny u trzynastu pacjentów wzrost stężenia Hb od wartości wyjściowej powyżej progu odpowiedzi ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) utrzymał się bez konieczności przetoczeń. Mediana czasu trwania odpowiedzi u 16 pacjentów z odpowiedzią Hb wynosiła 6,9 miesiąca (zakres 3,3 do 18,4+ miesięcy).

Pacjenci z niedoborem kinazy pirogronianowej (PK), którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (ACTIVATE-T)

Skuteczność produktu leczniczego Pyrukynd badano w międzynarodowym, jednoramiennym badaniu klinicznym (*ACTIVATE-T*) z udziałem 27 dorosłych pacjentów z niedoborem PK, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi. Pacjentów, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi definiowano jako mających co najmniej 6 epizodów przetoczenia, a w wywiadzie przetoczenia podawane średnio nie częściej niż raz na 3 tygodnie w okresie 52 tygodni poprzedzających udzielenie świadomej zgody. Nie było ograniczeń co do ilości jednostek czerwonych krwinek otrzymanych w okresie 52 tygodni poprzedzających udzielenie świadomej zgody. Pacjentów włączano do badania, jeśli mieli udokumentowaną obecność co najmniej dwóch zmutowanych alleli w genie PKLR, z których co najmniej jeden był mutacją zmiany sensu. Pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji R479H lub z dwoma mutacjami innymi niż zmiana sensu (bez obecności innej mutacji zmiany sensu) w genie PKLR zostali wykluczeni, ponieważ nie uzyskali odpowiedzi Hb (zmiana Hb od wartości wyjściowej $\geq 1,5$ g/dl lub $\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l przy >50 % ocen) w badaniu fazy II z ustalaniem optymalnej dawki. Po okresie zwiększania dawki z 2 kolejnymi etapami zwiększania dawki do poziomu 50 mg dwa razy na dobę, pacjenci przyjmowali stałą dawkę produktu Pyrukynd przez 24 tygodnie.

Wśród 27 leczonych pacjentów mediana czasu leczenia produktem Pyrukynd wynosiła 40,3 tygodnia (zakres od 16,3 do 46,3 tygodnia). Ogółem 20 (74,1%) pacjentów otrzymywało produkt Pyrukynd przez >40 tygodni. Dwudziestu pięciu z 27 (92,6%) pacjentów, którzy otrzymywali Pyrukynd, otrzymało zoptymalizowaną dawkę 50 mg dwa razy na dobę po okresie zwiększania dawki. Mediana wieku wynosiła 36 lat (zakres od 18 do 68 lat), a 25,9% stanowili mężczyźni; rasę określono u

85,2% pacjentów, w tym 74,1% rasy białej i 11,1% azjatyckiej. Wyjściową charakterystykę choroby przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (*ACTIVATE-T*)

Wyjściowa charakterystyka choroby ¹	Pyrukynd N=27
Hemoglobina (g/l)², n	27
Mediana	91,0
(min., maks.)	(74; 109)
Genotyp PKLR, n (%)	
mutacja zmiany sensu/mutacja zmiany sensu	20 (74,1)
mutacja zmiany sensu/mutacja inna niż zmiany sensu	7 (25,9)
Ferrytyna (µg/l), n	18
Mediana	748,445
(min., maks.)	(163,42; 5357,04)
Obciążenie przetoczeniami	
Liczba epizodów przetoczenia krwi ustandaryzowana do 24 tygodni, n	27
Mediana	4,15
(min., maks.)	(2,8; 7,8)
Liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych ustandaryzowana do 24 tygodni, n	27
Mediana	6,92
(min., maks.)	(2,8; 20,3)
Kategoria T-score kości udowej wg DXA, n (%)	
≤-2,5	1 (3,7)
>-2,5 - <-1,0	15 (55,6)
≥-1,0	10 (37,0)
Brak	1 (3,7)
Splenektomia w wywiadzie, n (%)	21 (77,8)
Cholecystektomia w wywiadzie, n (%)	23 (85,2)
Wcześniejsza terapia lekiem chelatującym, n (%)	24 (88,9)

DXA: dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska, RBC: krwinki czerwone

¹ n oznacza liczbę pacjentów bez brakujących danych.

² Wartość wyjściowa Hb w g/dl: mediana 9,10 (zakres: od 7,4 do 10,9). Wartość wyjściowa Hb w mmol/l: mediana 5,64 (zakres: od 4,6 do 6,8).

Pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi dotyczącej zmniejszenia liczby przetoczeń zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥33% liczby jednostek krwinek czerwonych przetoczonych w okresie stałej dawki w porównaniu z historycznym obciążeniem przetoczeniami, standaryzowanym do 24 tygodni.

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej, którzy regularnie otrzymywali przetoczenia krwi (*ACTIVATE*)

Punkt końcowy	Pyrukynd N=27
Pacjenci z odpowiedzią dotyczącą zmniejszenia liczby przetoczeń, n (%)	10 (37,0)
CI 95%	(19,4; 57,6)

Punkt końcowy	Pyrukynd N=27
Procentowe zmniejszenie liczby jednostek krwinek czerwonych w stosunku do wartości wyjściowej¹ ≥33 do <50%, n (%) ≥ 0%, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Pacjenci bez przetoczeń krwi, n (%) CI 95%	6 (22,2) (8,6, 42,3)

CI: przedział ufności, RBC: krwinki czerwone

¹ Obliczono jako całkowitą liczbę jednostek krwinek czerwonych przetoczonych w ciągu 52 tygodni poprzedzających udzielenie świadomej zgody, ustandaryzowaną do 24 tygodni.

² U jednego pacjenta z ≥50% zmniejszeniem liczby jednostek krwinek czerwonych w stosunku do wartości wyjściowej nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego (odpowiedź dotycząca zmniejszenia liczby przetoczeń), ponieważ otrzymał <12 tygodni leczenia w okresie stałej dawki.

Żaden z sześciu (22,2%) pacjentów bez przetoczeń krwi w badaniu *ACTIVATE-T* nie wymagał przetoczeń krwi długoterminowym badaniu uzupełniającym. Mediana czasu trwania odpowiedzi u 6 pacjentów wyniosła 17,0 miesięcy (zakres od 11,5+ do 21,8+ miesiące).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pyrukynd w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedoboru kinazy pirogranianowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Pyrukynd nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy odpowiedź jest inna niż w przypadku pacjentów w młodszym wieku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę mitapiwatu scharakteryzowano u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z niedoborem kinazy pirogranianowej. Mitapiwat jest łatwo wchłaniany, ulega rozległej dystrybucji i wykazuje niski klirens po podaniu doustnym.

Autoindukcja klirensu mitapiwatu była widoczna po powtórnych podaniu.

Farmakokinetyka mitapiwatu wykazywała małą lub umiarkowaną zmienność u zdrowych osób dorosłych.

Wchłanianie

Mitapiwat był łatwo wchłaniany po jednorazowych i wielokrotnych dawkach zarówno u zdrowych osób, jak i u pacjentów z niedoborem kinazy pirogranianowej. Mediana wartości T_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 0,5 do 1 godziny po podaniu dawki w badanym zakresie dawek (5 mg do 700 mg dwa razy na dobę).

Całkowita biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosiła około 73%.

Mitapiwat wykazuje rozpuszczalność zależną od pH. Wysoką rozpuszczalność obserwuje się do pH 5,5, przy czym rozpuszczalność maleje przy wyższym pH, co może zmniejszać wchłanianie mitapiwatu.

Wpływ posiłków

Po podaniu pojedynczej dawki zdrowym uczestnikom wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem (około 900 do 1000 kalorii ogółem, 500 do 600 kalorii z tłuszczu, 250 kalorii z węglowodanów i 150 kalorii z białka) nie nastąpiła zmiana AUC_{inf} , natomiast wartość C_{max} mitapiwatu spadła o 42%. Podawanie mitapiwatu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę mitapiwatu.

Dystrybucja

Mitapiwat w wysokim stopniu (97,7%) wiąże się z białkami osocza z małą dystrybucją erytrocytów. Średnia objętość dystrybucji (V_z) wynosiła 135 l.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że mitapiwat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu zdrowym uczestnikom 120 mg mitapiwatu znakowanego radioizotopem w pojedynczej dawce doustnej, niezmieniony mitapiwat był głównym składnikiem krążącym.

Badania interakcji leków in vitro

Szlaki metaboliczne

Mitapiwat indukuje CYP3A4 i może również indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT1A1. Mitapiwat może hamować CYP3A4.

Systemy transporterów leków

Mitapiwat jest substratem dla P-gp oraz może indukować i hamować P-gp.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej mitapiwatu (5 do 2500 mg) na czczo zdrowym uczestnikom średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) mieścił się w zakresie od 16,2 do 79,3 godziny. Mediana całkowitego pozornego klirensu (CL/F) w stanie stacjonarnym uzyskana na podstawie farmakokinetyki populacyjnej wynosiła 11,5, 12,7 i 14,4 l/h odpowiednio dla schematów dawkowania 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę i 50 mg dwa razy na dobę.

Po pojedynczym doustnym podaniu znakowanego radioizotopem mitapiwatu zdrowym ochotnikom, całkowity odzysk podanej dawki radioaktywnej wyniósł 89,1%, przy 49,6% w moczu (2,6% w postaci niezmienionej) i 39,6% w kale (mniej niż 1% w niezmienionej postaci).

Liniowość lub nielineowość

AUC i C_{max} mitapiwatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki w klinicznie istotnym zakresie dawek od 5 do 50 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników i pacjentów z niedoborem kinezy pirogronianowej.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę mitapiwatu w zależności od wieku, płci, rasy lub masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T* 5 pięciu pacjentów w wieku 65 lat lub starszych otrzymywało mitapiwat. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę mitapiwatu badano u dorosłych uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 50 mg mitapiwatu pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wykazywali o 36% większą ekspozycję (AUC_{∞}) na mitapiwat w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Ta różnica w ekspozycji nie jest uważana za klinicznie istotną. Średnie geometryczne wartości C_{max} były podobne w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych zmian w wiązaniu z białkami osocza ani w okresie półtrwania u uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Mitapiwat nie był badany u uczestników z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenie czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mitapiwatu oceniano w ramach populacyjnych analiz farmakokinetycznych. W badaniu uczestniczyło 24 pacjentów z łagodnym (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥ 60 do <90 ml/min/1,73 m²) i 4 z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do <60 ml/min/1,73 m²). Wartość AUC w stanie stacjonarnym była podobna u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Średnia geometryczna dla wartości AUC w stanie stacjonarnym u niewielkiej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była wyższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale mieściła się w zakresie AUC w stanie stacjonarnym obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki mitapiwatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mitapiwat nie wykazywał działania rakotwórczego u transgenicznym myszy rasH2 po podawaniu przez co najmniej 26 tygodni dwa razy na dobę dawek na poziomie do najwyższej całkowitej dawki dobowej: 500 mg/kg/dobę u samców (6,4-krotna różnica w ekspozycji człowieka) i 250 mg/kg/dobę u samic (2,6-krotna różnica w ekspozycji człowieka).

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach obserwowano zmiany proliferacyjne i nowotworowe w wątrobie, tarczycy, jajnikach i trzustce. Zmiany w wątrobie i tarczycy przypisywano indukcji enzymów CYP i uznano za swoiste dla gryzoni. W jajnikach obserwowano zwiększoną częstość występowania i (lub) nasilenie hiperplazji komórek ziarnistych i (lub) lutealnych/ziarnistych przy wartościach AUC_{0-12h} mitapiwatu >100 -krotnie przewyższających zakres obserwowany u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (*maximum recommended human dose*, MRHD) wynoszącej 50 mg dwa razy na dobę. U samców we wszystkich grupach dawek (30, 100 i 300 mg/kg/dobę) obserwowano łagodny rozrost i gruczolaki zewnątrzwydzielniczej części trzustki przy zwiększonej częstości występowania i (lub) nasileniu; nie określono poziomu niepowodującego zmian. Częstość występowania zmian w trzustce wykroczyła poza zakres obserwowany historycznie w szczepie testowym po 300 mg/kg/dobę (47-krotność ludzkiej wartości AUC_{0-12h} przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). Znaczenie wyników badań dotyczących trzustki dla ludzi nie jest znane.

Mitapiwat nie wykazywał działania mutagennego w teście powrotnej mutacji bakteryjnej *in vitro* (test Ames). Mitapiwat nie wykazywał działania klastogennego w teście mikrojądrowym na ludzkich limfocytach *in vitro* ani w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura *in vivo*.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu działania niepożądane u płodu obserwowano przy wartościach AUC_{0-12} 63-krotnie (u szczurów) i 3,1-krotnie (u królików) przekraczających wartość AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi.

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód szczura doustne podawanie mitapiwatu wiązało się z występowaniem u płodu działań niepożądanych, w tym zmniejszeniem średniej liczby i odsetka żywych płodów w miocie, niższą średnią masą ciała płodów oraz związanymi z badanym produktem

wadami rozwojowymi zewnętrznymi oraz w obrębie tkanek miękkich i kośćca. Poziom, przy którym nie obserwowano szkodliwych skutków dla matki i płodu (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL), wystąpił po dawce 50 mg/kg/dobę (13-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód królika doustne podawanie mitapiwatu powodowało zmniejszenie średniej masy ciała płodu. Nie obserwowano wpływu na morfologię płodu. Poziom NOAEL u matki i płodu wystąpił po dawce 60 mg/kg/dobę (1,5-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

U szczurów wykazano, że mitapiwat wywołuje śmiertelność okołoporodową w odniesieniu do dystocji polekowej /przedłużonego porodu zarówno w badaniach rozwoju okołourodzeniowego, jak i toksyczności u młodych osobników w dawkach ≥ 50 mg/kg /dobę (≥ 20 -krotności AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego mitapiwat podawany doustnie dwa razy na dobę w dawkach do 300 mg/kg/dobę samcom szczurów i 200 mg/kg/dobę samicom przed kojarzeniem i podczas kojarzenia, a u samic także podczas organogenezy, nie powodował żadnych działań niepożądanych dotyczących płodności u samców i samic. Obserwowano odwracalne zmiany dotyczące narządów rozrodczych u samców i samic, które uznano za związane z hamowaniem aromatazy. U samców odwracalne zmiany mikroskopowe (zwyrodnienie kanalików nasiennych, zatrzymanie plemników, nietypowe ciała reszkowe w jądrach i zwiększona częstość występowania szczątków komórkowych w najądrzach) korelujące z nieprawidłowymi wynikami oceny nasienia (zmniejszona ruchliwość i gęstość plemników, zwiększona liczba nieprawidłowych plemników) obserwowano przy wartościach $AUC_{0-12h} \geq 23$ -krotnie przewyższających ekspozycję u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. U samic zmniejszoną liczbę etapów rui przed wspólnym pożyciem obserwowano przy wartościach AUC_{0-12h} -krotnie wyższych niż ekspozycja u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi, a zmiana ta ustąpiła po zaprzestaniu dawkowania.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u samców i samic szczurów obserwowano zmiany w narządach rozrodczych, które można przypisać hamowaniu aromatazy. U samców zmniejszenie masy dodatkowych gruczołów pściowych i zwiększenie masy jąder, a także zmiany mikroskopowe w jądrach i dodatkowych gruczołach pściowych obserwowano przy wartościach $AUC_{0-12h} \geq 4,7$ -krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. U samic zwiększenie masy jajników i zmniejszenie masy macicy oraz zmiany w wynikach mikroskopowych w jajnikach i pochwie wystąpiły przy wartościach AUC_{0-12h} 3,0-krotnie przewyższających ekspozycję u ludzi. Wszystkie zmiany były odwracalne.

W badaniu toksykologicznym u młodych osobników, rozpoczętym na szczurach w wieku 7 dni i leczonych do osiągnięcia dojrzałości pściowej, większość wyników związanych z leczeniem uznano za związaną z hamowaniem aromatazy. U samców mikroskopijne zmiany w jądrach obserwowano po podaniu małej dawki 30 mg/kg/dobę (1,5-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi), a opóźnienie dojrzałości pściowej, nieprawidłowe wyniki oceny nasienia oraz zmiany w zakresie kojarzenia i płodności obserwowano po dawce ≥ 150 mg/kg/dobę (≥ 22 -krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). U samic zmiany cyklu rujowego obserwowano po podaniu dużej dawki na poziomie 200 mg/kg/dobę (60-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). Wszystkie dające się ocenić zmiany dotyczące układu rozrodczego były całkowicie lub częściowo odwracalne. Związane z leczeniem zmniejszenie i zwiększenie masy ciała obserwowano odpowiednio u samców i samic przy ≥ 20 -krotności wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi; u samic nie nastąpił powrót do stanu poprzedniego. Zmiany w kościach, w tym zmniejszenie gęstości i masy kości, były obserwowane przy ekspozycji $\geq 1,5$ - i ≥ 20 -krotnie większej niż ekspozycja u ludzi, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Zmiany te były w pełni odwracalne u kobiet; u mężczyzn były w pełni odwracalne przy 1,5-krotnej ekspozycji u ludzi i częściowo odwracalne przy wyższych poziomach ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Mannitol (E421)
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Lak alumiowy indygo-karminy (E 132)

Tusz

Szelak (E 904)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Amonu wodorotlenek (E 527)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki mitapiwatu są dostarczane w składanych kartach blistrowych z PVC/PCTFE/Aluminium w pudełku tekturowym.

Zestawy do zwiększania dawki i dawkowania podtrzymującego:

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 kartach blistrowych po 14 tabletek powlekanych.

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 kartach blistrowych po 14 tabletek powlekanych.

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 kartach blistrowych po 14 tabletek powlekanych.

Zestawy do zmniejszania dawki:

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Pudełko tekturowe zawierające 7 tabletek powlekanych w karcie blistrowej.

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane + Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Każde pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych zawiera:

7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 20 mg

7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane + Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane

Każde pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych zawiera:

7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 50 mg

7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 20 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 2,99 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Niebieskie, podłużne tabletki powlekane o wymiarach około 16 mm x 6,8 mm z niebieskim nadrukiem „M100” po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pyrukynd jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niedokrwistości związanej z alfa- lub beta-talasemią wymagającą lub niewymagającą przetoczeń krwi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać wprowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 100 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę.

Leczenie produktem Pyrukynd ma być z założenia długotrwałe. Jeżeli u pacjenta nie wystąpi poprawa w zakresie niedokrwistości hemolitycznej po 6 miesiącach w przypadku pacjentów z talasemią niewymagającą przetoczeń lub po 1 roku u pacjentów z talasemią wymagającą przetoczeń, należy przerwać podawanie produktu Pyrukynd w oparciu o całość wyników badań laboratoryjnych i stan kliniczny pacjenta, chyba że istnieje inne wyjaśnienie niepowodzenia odpowiedzi (np. krwawienie, operacja chirurgiczna, inne choroby współistniejące).

Modyfikacja dawki, tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia

Jeżeli pacjent musi przerwać lub zakończyć stosowanie produktu Pyrukynd z jakiegokolwiek powodu, można rozważyć zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę przed tymczasowym przerwaniem lub zakończeniem leczenia.

W przypadku zaobserwowania stężenia Hb powyżej górnej granicy normy (GGN) można rozważyć zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę do momentu, gdy stężenie Hb u pacjenta spadnie do GGN lub poniżej.

Wskazówki dotyczące przerywania lub odstawienia produktu Pyrukynd z powodu „hipertransaminazemii”, patrz punkt 4.4.

Pominięcie dawki

Jeśli od czasu, gdy powinna być przyjęta pominięta dawka upłynęły 4 godziny lub mniej, dawkę należy podać jak najszybciej. Jeśli od czasu, gdy powinna być przyjęta pominięta dawka upłynęło więcej niż 4 godziny, nie należy podawać dawki uzupełniającej i pacjent powinien poczekać do czasu następnej planowej dawki. Pacjent powinien następnie powrócić do normalnego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę mitapiwatu badano u dorosłych uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Mitapiwat nie był badany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pyrukynd u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Przeprowadzono badania niekliniczne u młodych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Pyrukynd można przyjmować z posiłkiem lub poza posiłkami. Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych potwierdzających inne sposoby podawania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipertransaminazemia

U pacjentów z talasemią leczonych mitapiwatem obserwowano uszkodzenie wątroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy ekspozycji (patrz punkt 4.8). Testy wątrobowe należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania produktu Pyrukynd, a następnie co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy przerwać podawanie produktu Pyrukynd w przypadku stwierdzenia klinicznie istotnego wzrostu wyników badań wątroby lub jeśli poziom aminotransferazy alaninowej wynosi > 5 -krotności GGN. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby spowodowanego przez mitapiwat należy przerwać podawanie produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Mitapiwat może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np. etynyloestradiol) (patrz punkt 4.5). Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie dodatkowych lub innych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie określonych produktów leczniczych z mitapiwatem może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zmiany skuteczności mitapiwatu lub zmiany skuteczności jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5). Za każdym razem, gdy rozpoczyna się lub kończy leczenie mitapiwatem lub innymi produktami leczniczymi podawanymi jednocześnie z mitapiwatem należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje między lekami.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ograniczenia danych klinicznych

Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z czynną i/lub niekontrolowaną chorobą serca lub płuc.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mitapiwat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp). Mitapiwat indukuje CYP3A4 i może również indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i urydynodifosforano-glukuronozylotransferazę 1A1 (UGT1A1). Mitapiwat może hamować CYP3A4. Mitapiwat może indukować i hamować P-gp (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na mitapiwat

Inhibitory CYP3A4

Wpływ itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) na farmakokinetykę pojedynczej dawki mitapiwatu oceniano w badaniu fazy I. Itrakonazol zwiększał AUC_{0-t} , AUC_{∞} i C_{max} mitapiwatu odpowiednio 4,7-krotnie, 4,9-krotnie i 1,7-krotnie. Zwiększona ekspozycja na mitapiwat w osoczu może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów

CYP3A4 z mitapiwatem (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie stosowanie umiarkowanego inhibitora CYP3A4 jest nieuniknione, dawka mitapiwatu powinna wynosić 100 mg raz na dobę i należy monitorować pacjentów pod kątem zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku stosowania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 pacjenci nie powinni przekraczać dawki 100 mg raz na dobę.

Induktory CYP3A4

Wpływ ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) na farmakokinetykę pojedynczej dawki mitapiwatu oceniano w badaniu fazy I. Ryfampicyna zmniejszała AUC_{0-t} , AUC_{∞} i C_{max} odpowiednio o 91%, 91% i 77%. Zmniejszona ekspozycja na mitapiwat w osoczu może zmniejszać skuteczność mitapiwatu. Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 z mitapiwatem (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie stosowanie induktora CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem zmniejszonej skuteczności mitapiwatu. Pacjenci nie powinni przekraczać zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę.

Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne stosowanie mitapiwatu z produktami leczniczymi, które podwyższają pH w żołądku, nie było oceniane w klinicznym badaniu interakcji między lekami; jednakże na podstawie analizy populacyjnej PK nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym u pacjentów z talasemią w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej.

Wpływ mitapiwatu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

W badaniu fazy I oceniano wpływ mitapiwatu (100 mg dwa razy na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4). Mitapiwat w stanie stacjonarnym zmniejszał AUC midazolamu (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) i C_{max} odpowiednio o 53% i 37%. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są wrażliwymi substratami CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawanie mitapiwatu z wrażliwymi substratami CYP3A4 jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, karbamazepina, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus).

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Mitapiwat może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami CYP3A4 (np. etynyloestradiol) (patrz punkt 4.4) i może wpływać na ich skuteczność (patrz punkt 4.6).

Substraty UGT1A1, CYP2B6 i CYP2C

W oparciu o dane *in vitro* mitapiwat może indukować UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (patrz punkt 5.2) i może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty tych enzymów (np. irynotekan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinid [CYP2C8]; warfaryna [CYP2C9]). W badaniu klinicznym interakcji z innymi produktami leczniczymi nie oceniano jednoczesnego stosowania mitapiwatu z substratami tych enzymów. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są substratami UGT1A1 ani wrażliwymi substratami CYP2B6 lub CYP2C (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawanie jest nieuniknione, pacjentów należy monitorować pod kątem utraty działania terapeutycznego substratów tych enzymów, zwłaszcza u osób o wąskim indeksie terapeutycznym (np. irynotekan [UGT1A1], cyklofosfamid [CYP2B6], kwas walproinowy [CYP2C19], paklitaksel [CYP2C8], warfaryna, fenytoina [CYP2C9]).

Substraty P-gp

W oparciu o dane *in vitro*, mitapiwat może indukować i hamować P-gp (patrz punkt 5.2) oraz może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty (np. eteksylan dabigatranu) tego transportera. W badaniu klinicznym interakcji z innymi produktami leczniczymi nie oceniano jednoczesnego stosowania mitapiwatu z substratami P-gp. Podczas leczenia mitapiwatem należy rozważyć inne terapie, które nie są substratami P-gp (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawanie mitapiwatu z

substratami P-gp jest nieuniknione, pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie pod kątem substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. kolchicyna, digoksyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Pyrukynd.

U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Pyrukynd i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Mitapiwat może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na hormonalne leki antykoncepcyjne, które są wrażliwymi substratami CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy rozważyć dodatkowe lub inne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mitapiwatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Pyrukynd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mitapiwat i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Pyrukynd, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu mitapiwatu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały odwracalny wpływ na narządy rozrodcze samców i samic (patrz punkt 5.3). Przyjmowanie mitapiwatu może wpływać na zdolność kobiety i mężczyzny do poczęcia dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pyrukynd wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn ze względu na możliwość wystąpienia bezsenności podczas leczenia produktem Pyrukynd (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Pyrukynd opiera się na doświadczeniach z dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań klinicznych: jednego u dorosłych pacjentów z alfa- lub beta-talasemią niewymagającą przetoczeń (*ENERGIZE*) i jednego u dorosłych pacjentów z alfa- lub beta-talasemią wymagającą przetoczeń (*ENERGIZE-T*). W obu badaniach 301 pacjentów otrzymywało produkt Pyrukynd w okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, a 292 pacjentów było narażonych na działanie produktu Pyrukynd przez ponad 12 miesięcy, z dalszą ekspozycją w okresie kontynuacji badania prowadzonym metodą otwartej próby. Profil bezpieczeństwa produktu Pyrukynd scharakteryzowano

na podstawie danych uzyskanych w okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oraz okresie kontynuacji badania prowadzonym metodą otwartej próby.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu badaniach były ból głowy (24,9%) i bezsenność (24,3%), a najczęstszymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych były zmniejszona aktywność estronu (mężczyźni) (57,8%), zwiększona aktywność wolnego testosteronu (mężczyźni) (57,4%), zwiększona aktywność testosteronu we krwi (mężczyźni) (40,2%) i zmniejszona aktywność estradiolu (mężczyźni) (15,6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Pyrukynd, jak stwierdzono w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z talasemią, przedstawiono w tabeli poniżej.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej z malejącą ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Hipertransaminazemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Białkomocz
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie estronu (mężczyźni) Zwiększone stężenie wolnego testosteronu (mężczyźni) Zwiększone stężenie testosteronu we krwi (mężczyźni) Zmniejszone stężenie estradiolu (mężczyźni)		

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipertransaminazemia

W badaniach *ENERGIZE* i *ENERGIZE-T* u 2 z 301 pacjentów (0,66%) leczonych produktem Pyrukynd wystąpiły zdarzenia niepożądane sugerujące uszkodzenie komórek wątrobowych w okresie

prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. U trzech dodatkowych pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane sugerujące uszkodzenie komórek wątrobowych w okresach kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby po zmianie z placebo na produkt Pyrukynd. W przypadku 2 z 5 pacjentów zdarzenia były poważne (wymagające hospitalizacji), a w przypadku pozostałych 3 zdarzenia nie były poważne. Zdarzenia te charakteryzowały się czasem wystąpienia w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, przy maksymalnym wzroście aktywności aminotransferazy alaninowej $>5 \times \text{GGN}$. Wszyscy pacjenci przegrali leczenie produktem Pyrukynd, a te zdarzenia uległy poprawie po przerwaniu leczenia. Żadne ze zdarzeń nie spowodowało niewydolności wątroby, przeszczepu wątroby ani zgonu.

Zmiany aktywności hormonów płciowych

Mitapiwat jest słabym inhibitorem aromatazy *in vitro*. W badaniu *ENERGIZE* u 15 z 46 (32,6%) mężczyzn wystąpiło zwiększenie aktywności testosteronu powyżej poziomu prawidłowego, a u 18 z 46 (39,1%) i u 2 z 46 (4,3%) mężczyzn wystąpiło zmniejszenie aktywności odpowiednio estronu i estradiolu poniżej dolnej granicy normy. W badaniu *ENERGIZE-T* u 25 z 79 mężczyzn (31,6%) wystąpiło zwiększenie aktywności testosteronu do wartości powyżej normy, a u 46 z 79 (58,2%) i u 15 z 79 (19,0%) mężczyzn wystąpiło zmniejszenie aktywności odpowiednio estronu i estradiolu poniżej dolnej granicy normy. Zmiany poziomów hormonów utrzymywały się podczas leczenia produktem Pyrukynd. U pacjentów, którzy przegrali stosowanie produktu Pyrukynd, zmiany hormonalne były odwracalne. Analiza hormonów płciowych u pacjentek była ograniczona ze względu na fizjologiczne różnice w aktywnościach hormonów spodziewanych w trakcie normalnego cyklu menstruacyjnego oraz różne rodzaje hormonalnych środków antykoncepcyjnych stosowanych przez pacjentki.

Bezsenna

W badaniu *ENERGIZE* bezsenna zgłoszono u 35 ze 129 (27,1%) pacjentów, którzy otrzymywali produkt Pyrukynd i u 5 z 63 (7,9%) pacjentów, którzy otrzymywali placebo. W badaniu *ENERGIZE-T* bezsenna zgłoszono u 38 ze 172 (22,1%) pacjentów, którzy otrzymywali produkt Pyrukynd i 8 z 85 (9,4%) pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania mitapiwatu.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zapewnić odpowiednie środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, kod ACT: B06AX04

Mechanizm działania

Mitapiwat jest aktywatorem kinazy pirogronianowej i działa przez bezpośrednie wiązanie z tetramerem kinazy pirogronianowej.

W przypadku talasemii zaburzenia równowagi w produkcji łańcucha globinowego podczas erytropoezy powodują zwiększenie stresu oksydacyjnego, co prowadzi do nieskutecznej erytropoezy i hemolizy. Mitapiwat poprawia homeostazę energetyczną, żywotność krwinek czerwonych, nieskuteczną erytropoezę i hemolizę poprzez zwiększenie aktywności kinazy pirogronianowej.

Działanie farmakodynamiczne

U zdrowych ochotników i pacjentów z talasemią zaobserwowano zmniejszenie stężenia 2,3-difosfoglicerynianu i zwiększenie stężenia ATP po podaniu mitapiwatu do stanu stacjonarnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Pyrukynd oceniano w 2 międzynarodowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z alfa- i beta-talasemią: *ENERGIZE* i *ENERGIZE-T*.

Pacjenci z talasemią niewymagającą przetoczeń krwi (ENERGIZE)

Skuteczność produktu Pyrukynd oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (*ENERGIZE*) z udziałem 194 dorosłych pacjentów z alfa- lub beta-talasemią niewymagającą przetoczeń krwi, co oznacza przetoczenie nie więcej niż 5 jednostek RBC w ciągu 24 tygodni przed randomizacją i brak przetoczeń RBC w ciągu 8 tygodni przed wyrażeniem świadomej zgody i w trakcie okresu przesiewowego. Pacjenci zostali włączeni do badania, jeśli zdiagnozowano u nich talasemię (beta-talasemię z mutacjami genu alfa-globiny lub bez nich, HbE/beta-talasemię lub alfa-talasemię/HbH) i wyjściowe stężenie Hb ≤ 100 g/l (≤ 10 g/dl; $\leq 6,2$ mmol/l). Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli wystąpiła u nich czynna i/lub niekontrolowana choroba serca lub płuc. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją według wyjściowych stężeń Hb (≤ 90 g/l w porównaniu z 91-100 g/l; ≤ 9 g/dl w porównaniu z 9,1-10 g/dl; $\leq 5,6$ mmol/l w porównaniu z $> 5,6$ -6,2 mmol/l) i genotypu talasemii (alfa-talasemia/choroba HbH w porównaniu z beta-talasemią).

Spośród 194 pacjentów z alfa- lub beta-talasemią niewymagającą przetoczeń krwi, 130 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej 100 mg produktu Pyrukynd dwa razy na dobę podczas 24-tygodniowego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Mediana czasu trwania leczenia lekiem Pyrukynd wynosiła 24,1 tygodnia (zakres od 1,1 do 28,1 tygodnia). Ogólnie 97 (75%) pacjentów otrzymywało produkt Pyrukynd przez >24 tygodnie. Spośród 194 zrandomizowanych pacjentów mediana wieku wynosiła 41,0 lat (zakres od 18 do 69 lat), a 36,6% stanowili mężczyźni; rasę określono u 99% pacjentów: 56,2% było rasy białej, 39,2% rasy azjatyckiej, 1,0% rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 0,5% rasy mieszanej i 2,1% nieznanej.

Wyjściową charakterystykę choroby przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z talasemią niewymagającą przetoczeń krwi (*ENERGIZE*)

Wyjściowa charakterystyka choroby ¹	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Łącznie N=194
Hemoglobina (g/l)², n	130	64	194
Mediana	83,88	84,17	84,00
(min., maks.)	(53,0; 104,0)	(58,5; 107,0)	(53,0; 107,0)
Genotyp talasemii, n (%)			
alfa-talasemia/choroba HbH	42 (32,3)	20 (31,3)	62 (32,0)
beta-talasemia	88 (67,7)	44 (68,8)	132 (68,0)
Obciążenie przetoczeniami krwi (jednostki RBC)³, n (%)			
0	114 (87,7)	54 (84,4)	168 (86,6)
1-2	10 (7,7)	7 (10,9)	17 (8,8)
3-5	6 (4,6)	3 (4,7)	9 (4,6)

Wyjściowa charakterystyka choroby ¹	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Łącznie N=194
Retikulocyty (frakcja 1), n	122	58	180
Mediana (min., maks.)	0,05 (0,003; 0,298)	0,04 (0,000; 0,219)	0,05 (0,000; 0,298)
Bilirubina pośrednia (μmol/l), n	130	62	192
Mediana (min., maks.)	23,38 (2,2; 155,8)	22,63 (2,7; 81,6)	23,00 (2,2; 155,8)
LDH (U/l), n	130	64	194
Mediana (min., maks.)	263,50 (107,5; 1 207,5)	267,25 (110,0; 1 009,0)	265,00 (107,5; 1 207,5)
Stężenie żelaza w wątrobie (mg/g), n	98	52	150
Mediana (min., maks.)	3,93 (0,75; 27,19)	2,76 (0,75; 18,53)	3,64 (0,75; 27,19)
Splenektomia w wywiadzie, n (%)	47 (36,2)	25 (39,1)	72 (37,1)
Cholecystektomia w wywiadzie, n (%)	45 (34,6)	16 (25,0)	61 (31,4)
Wcześniejsza terapia lekiem chelatującym żelazo, n (%)	46 (35,4)	22 (34,4)	68 (35,1)

Hb: hemoglobina, LDH: dehydrogenaza mleczanowa, RBC: krwinki czerwone

¹ n to liczba pacjentów bez brakujących danych.

² Hb w punkcie wyjściowym w g/dl: mediana 8,40 (zakres: od 5,3 do 10,7). Hb w punkcie wyjściowym w mmol/l: mediana 5,21 (zakres: 3,3 do 6,6).

³ Łączna liczba jednostek krwinek czerwonych przetoczonych w okresie 24 tygodni przed randomizacją.

Wśród 62 losowo wybranych pacjentów z alfa-talasemią niewymagającą transfuzji średni wiek wynosił 39,0 lat (zakres od 18 do 67 lat), a 17,7% stanowili mężczyźni; pochodzenie etniczne podano u 98,4% pacjentów: 59,7% stanowili Azjaci, 35,5% osoby rasy białej, a 3,2% osoby nieznanego pochodzenia. W okresie 24 tygodni przed randomizacją 95,2% pacjentów nie otrzymało transfuzji krwinek czerwonych, 3,2% otrzymało 1–2 jednostki krwinek czerwonych, a 1,6% otrzymało 3–5 jednostek krwinek czerwonych. W momencie rozpoczęcia badania mediana stężenia Hb wynosiła 87,00 g/l (zakres od 53,0 do 103,0) lub 8,70 g/dl (zakres od 5,3 do 10,3) lub 5,39 mmol/l (zakres od 3,3 do 6,4), mediana stężenia retikulocytów (frakcja 1) wynosiła 0,04 (zakres od 0,010 do 0,221), mediana stężenia bilirubiny pośredniej wynosiła 17,74 μmol/l (zakres od 2,7 do 155,8), mediana stężenia LDH wynosiła 242,75 U/l (zakres od 110,0 do 886,0), a mediana stężenia żelaza w wątrobie wynosiła 2,57 mg/g (zakres od 0,75 do 14,14). U 16,1% pacjentów w wywiadzie odnotowano splenektomię, u 22,6% cholecystektomię, a u 19,4% chelatację żelaza.

Pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi Hb zdefiniowano jako wzrost średniego stężenia Hb o ≥ 10 g/l (≥ 1 g/dl; $\geq 0,62$ mmol/l) od 12. tygodnia do 24. tygodnia w porównaniu z punktem wyjściowym. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z talasemią niewymagającą przetoczeń krwi (ENERGIZE)

	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Różnica	
Główny punkt końcowy	n (%)	n (%)	Skorygowana różnica (%) (95% CI)	wartość p ¹
Odpowiedź Hb ²	55 (42,3)	1 (1,6)	40,9 (32,0; 49,8)	<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe	Średnia LS (95% CI)	Średnia LS (95% CI)	Średnia LS różnica LS (95% CI)	wartość p ¹

	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Różnica	
Hemoglobina (g/l) ³	8,57 (7,26; 9,88)	-1,06 (-2,77; 0,65)	9,63 (7,80; 11,46)	<0,0001
FACIT-Zmęczenie ⁴	4,85 (3,41; 6,30)	1,46 (-0,43; 3,34)	3,40 (1,21; 5,59)	0,0026

CI: przedział ufności, Hb: hemoglobina, LS: metoda najmniejszych kwadratów

¹ Wszystkie wartości p są dwustronne, a wszystkie wyniki są statystycznie istotne.

² W przypadku odpowiedzi Hb różnica jest korygowana pod kątem czynników stratyfikacji w randomizacji, które obejmowały stężenia Hb ($\leq 9,0$ g/dl w porównaniu z 9,1–10,0 g/dl) i genotyp talasemii (alfa-talasemia/choroba HbH w porównaniu z beta-talasemią). Dwustronna wartość p opiera się na metodzie stratyfikacyjnej Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji w randomizacji.

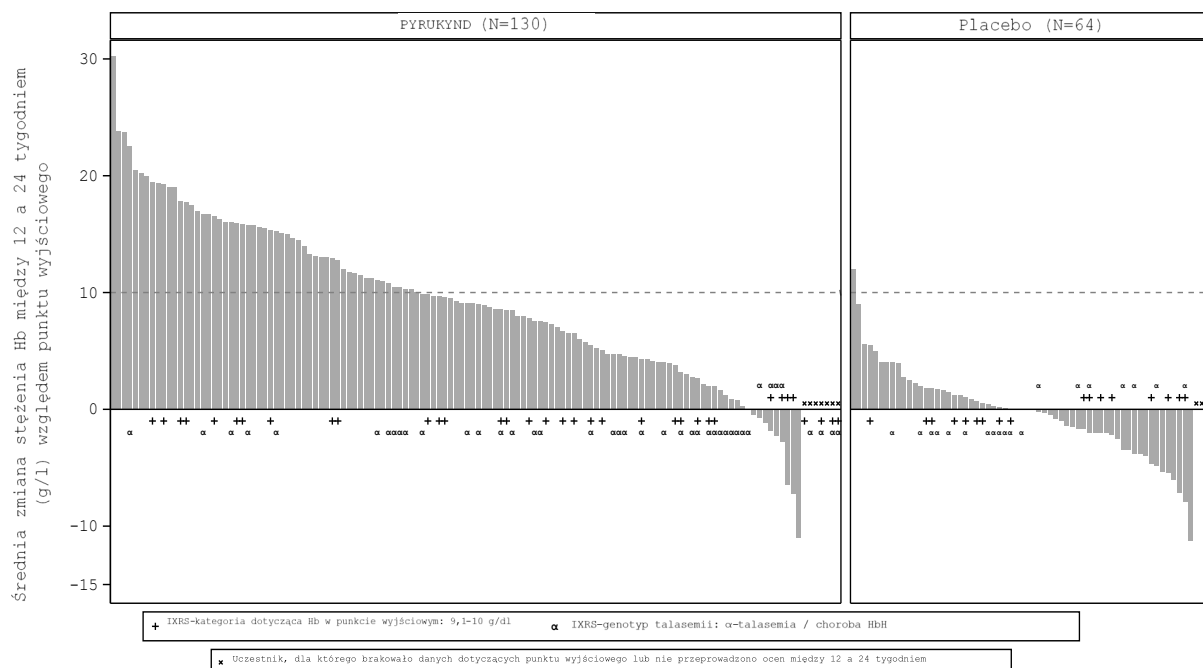
³ Zmiana średniego stężenia Hb od 12. tygodnia do 24. tygodnia w stosunku do punktu wyjściowego. Skorygowana różnica w g/dl wynosi 0,96 (95% CI: 0,78, 1,15). Skorygowana różnica w mmol/l wynosi 0,60 (95% CI: 0,48, 0,71).

⁴ Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego w średniej punktacji funkcjonalnej oceny leczenia chorób przewlekłych (FACIT) dotyczącej zmęczenia od 12. do 24. tygodnia. Całkowity wynik punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia mieści się w zakresie od 0 do 52, a wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem.

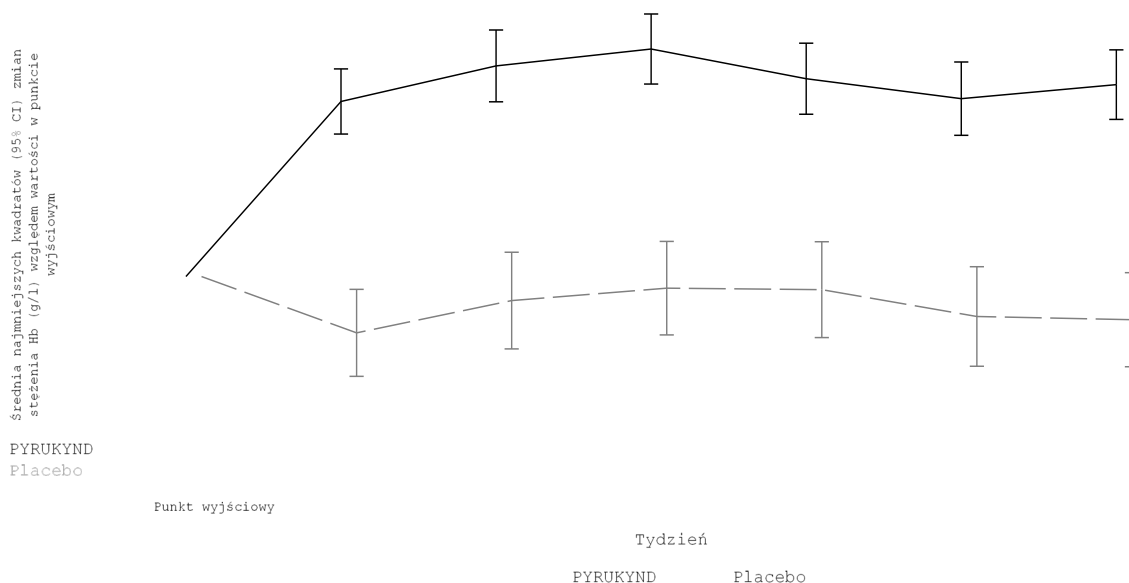
Uwaga: w przypadku punktów końcowych zmiany średniego stężenia Hb od 12. do 24. tygodnia względem wartości w punkcie początkowym oraz zmiany średniego wyniku punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia od 12. do 24. tygodnia, 95% przedziały ufności i dwustronne wartości p są oparte na analizie modelu kowariancji (ANCOVA), który obejmował zmianę od punktu wyjściowego jako zmienną zależną, grupę leczenia jako zmienną niezależną, punkt wyjściowy oraz czynniki stratyfikacji w randomizacji jako zmienne towarzyszące.

U większości pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd wystąpił wzrost średniego stężenia Hb od punktu wyjściowego do 12. do 24. tygodnia (Rysunek 1). Dawkowanie produktu Pyrukynd doprowadziło do wczesnego i trwałego wzrostu stężenia Hb (Rysunek 2). Wraz z dalszym stosowaniem produktu Pyrukynd w okresie kontynuacji badania prowadzonym metodą otwartej próby wzrost stężenia Hb utrzymywał się, a średnia zmiana w 48. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 9,3 g/l (95% CI: 7,67, 10,97) lub 0,9 g/dl (95% CI: 0,77, 1,10) lub 0,6 mmol/l (95% CI: 0,48, 0,68).

Rysunek 1: Średnia zmiana stężenia hemoglobiny od 12. do 24. tygodnia względem wartości w punkcie wyjściowym u poszczególnych pacjentów – wszyscy zrandomizowani pacjenci (ENERGIZE)



Rysunek 2: Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego w stężeniu hemoglobiny w czasie – wszyscy zrandomizowani pacjenci (ENERGIZE)



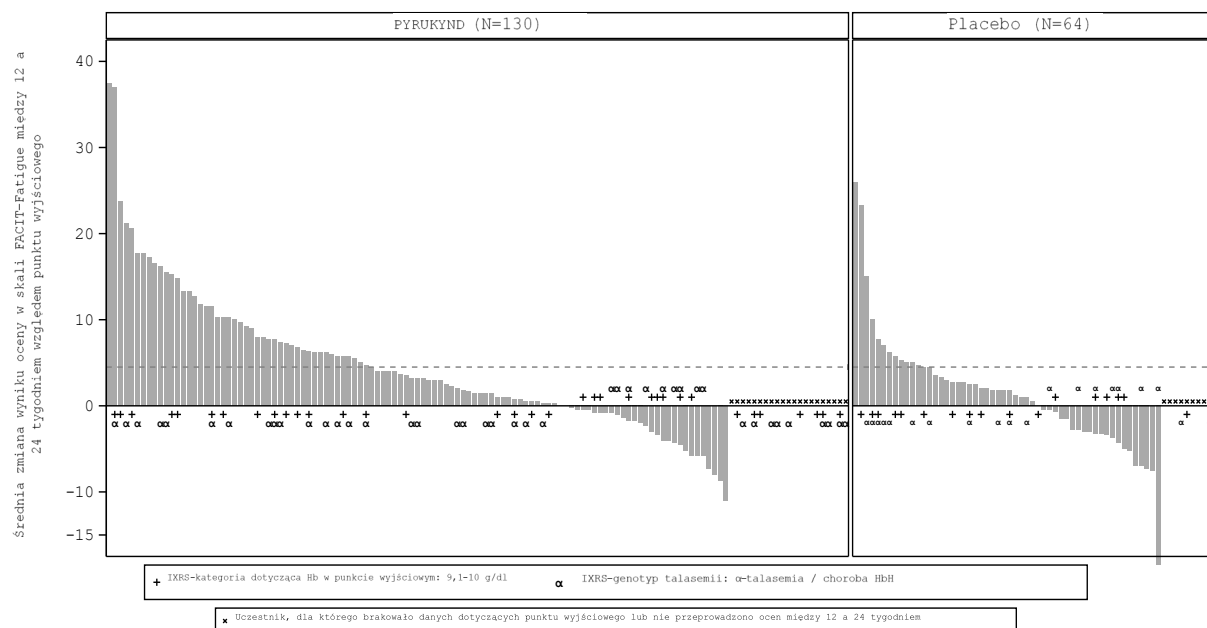
Spośród 55 pacjentów z odpowiedzią Hb w grupie otrzymującej Pyrukynd, średni wzrost stężenia Hb wynosił 15,55 g/l (1,56 g/dl lub 0,96 mmol/l), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 19,6 tygodnia (zakres od 4,0 do 23,4+ tygodnia) w 24-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. W przypadku dalszego stosowania produktu Pyrukynd w okresie kontynuacji badania prowadzonym metodą otwartej próby przez łącznie 126,1 tygodnia mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 32,9 tygodnia (zakres od 15,4 do 99,3+ tygodnia).

U pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd wystąpiła poprawa w porównaniu z placebo w zakresie zmiany od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w zakresie 2 markerów hemolizy (pośrednia bilirubina [-10,62 µmol/l (95% CI: -13,74, -7,50)] i dehydrogenazy mleczanowej [-24,28 U/l (95% CI: -45,40, -3,15)]) oraz 1 markera erytropoezy (stosunek retikulocytów do erytrocytów [-0,0135 (95% CI: -0,0217, -0,0053)]); nie zaobserwowano poprawy u pacjentów z grupy otrzymującej produkt Pyrukynd w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do haptoglobiny lub erytropoetyny.

Podczas leczenia produktem Pyrukynd stężenie żelaza w wątrobie oceniano wyłącznie w okresie kontynuacji badania prowadzonym metodą otwartej próby. U pacjentów leczonych produktem Pyrukynd w 48. tygodniu okresu kontynuacji badania prowadzonego metodą otwartej próby odnotowano poprawę stężenia żelaza w wątrobie, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -0,84 mg/g (95% CI: -1,33, -0,36).

W punkcie wyjściowym pacjenci wykazywali zmęczenie, co odzwierciedla średni wynik punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia wynoszący około 36 zarówno w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd, jak i w grupie otrzymującej placebo. Większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd w porównaniu z grupą otrzymującą placebo doświadczył istotnej wewnątrzsobniczej zmiany progu dla wyniku oceny według punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia, zdefiniowanego jako $\geq 4,5$ -punktowa poprawa średniego wyniku oceny według punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia od 12. do 24. tygodnia [14,2% (95% CI: 1,1; 27,2)] (Rysunek 3).

Rysunek 3: Średnia zmiana wyniku oceny według punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia od 12. do 24. tygodnia w stosunku do punktu wyjściowego – wszyscy zrandomizowani pacjenci (ENERGIZE)



Uwaga: linia przerywana reprezentuje istotną wewnątrzsobniczą zmianę progu dla wyniku oceny według punktacji FACIT dotyczącej zmęczenia.

W punkcie wyjściowym średni wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT) wynosił 422 metry w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd i 412 metrów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd wystąpiła poprawa zdolności chodzenia w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo, oceniana na podstawie zmiany od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w zakresie dystansu pokonanego w teście 6MWT. Zmiana średniej LS (SE) wynosiła 30,48 metra (5,651) w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd i 7,11 metra (7,346) w grupie otrzymującej placebo. Średnia różnica LS (SE) wynosiła 23,36 metra (8,337) (95% CI: 6,90, 39,83).

Pacjenci z talasemią wymagającą przetoczeń krwi (ENERGIZE-T)

Skuteczność produktu Pyrukynd badano w międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (ENERGIZE-T) z udziałem 258 dorosłych pacjentów z alfa- lub beta-talasemią wymagającą przetoczeń krwi, co oznacza przetoczenie 6 do 20 jednostek RBC i nie dłuższy niż 6-tygodniowy okres bez przetoczeń krwi w okresie 24 tygodni przed randomizacją. Pacjenci zostali włączeni do badania, jeśli potwierdzono u nich rozpoznanie talasemii (beta-talasemii z mutacjami genu alfa-globiny lub bez nich, HbE/beta-talasemii lub alfa-talasemii/HbH). Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli wystąpiła u nich czynna i/lub niekontrolowana choroba serca lub płuc. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją według regionu geograficznego (Ameryka Północna i Europa lub region Azji-Pacyfiku lub reszta świata) i genotypu talasemii (β^0/β^0 lub inny niż β^0/β^0).

Spośród 258 pacjentów z alfa- lub beta-talasemią wymagającą przetoczeń krwi, 171 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Pyrukynd w dawce 100 mg dwa razy na dobę podczas 48-tygodniowego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Mediana czasu trwania leczenia lekiem Pyrukynd wynosiła 48,1 tygodnia (zakres od 0,3 do 59,9 tygodnia). Ogólnie 104 (60,5%) pacjentów otrzymywało produkt Pyrukynd przez >48 tygodni. Spośród 258 zrandomizowanych pacjentów mediana wieku wynosiła 33,5 roku (zakres od 18 do 67 lat), a 47,3% było mężczyznami; 62,0% pochodziło z Ameryki Północnej i Europy, 18,2% pochodziło z regionu Azji i Pacyfiku, a 19,8% z reszty świata; rasę określono u 95,7% pacjentów: 60,1% było rasy białej, 30,2% rasy azjatyckiej, 0,8% rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 0,8% rasy mieszanej i 3,9% nieznaney.

Wyjściową charakterystykę choroby przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z talasemią wymagającą przetoczeń (ENERGIZE-T)

Wyjściowa charakterystyka choroby ¹	Pyrukynd N=171	Placebo N=87	Łącznie N=258
Hemoglobina (g/l), n¹	171	87	258
Mediana	89,60	89,20	89,35
(min., maks.)	(51,0; 118,4)	(51,2; 109,1)	(51,0; 118,4)
Genotyp talasemii, n (%)			
beta ⁰ / beta ⁰	75 (43,9)	39 (44,8)	114 (44,2)
inny niż beta ⁰ / beta ⁰	96 (56,1)	48 (55,2)	144 (55,8)
alfa-talasemia/choroba HbH	9 (5,3)	3 (3,4)	12 (4,7)
beta-talasemia	162 (94,7)	84 (96,6)	246 (95,3)
Obciążenie przetoczeniami krwi (jednostki RBC), n (%)²			
≤12	54 (31,6)	21 (24,1)	75 (29,1)
>12	117 (68,4)	66 (75,9)	183 (70,9)
Stężenie żelaza w wątrobie (mg/g), n	133	74	207
Mediana	4,58	4,43	4,55
(min., maks.)	(0,37; 28,21)	(0,37; 20,47)	(0,37; 28,21)
Splenektomia w wywiadzie, n (%)	92 (53,8)	49 (56,3)	141 (54,7)
Cholecystektomia w wywiadzie, n (%)	42 (24,6)	24 (27,6)	66 (25,6)
Wcześniejsza terapia lekiem chelatującym żelazo, n (%)	165 (96,5)	87 (100)	252 (97,7)

Hb: hemoglobina, RBC: krwinki czerwone

¹ n jest liczbą pacjentów bez brakujących danych.

² Próg dla Hb przed przetoczeniem krwi jest średnią ze wszystkich stężeń Hb przed przetoczeniem w odniesieniu do przetoczeń RBC wykonywanych w okresie 24 tygodni przed randomizacją. Próg Hb przed transfuzją w g/dl: mediana 8,94 (zakres: od 5,1 do 11,8). Próg Hb przed transfuzją w mmol/l: mediana 5,54 (zakres: od 3,2 do 7,3).

³ Łączna liczba jednostek RBC przetoczonych w okresie 24 tygodni przed randomizacją.

Wśród 12 zrandomizowanych pacjentów z alfa-talasemią wymagającą transfuzji średni wiek wynosił 42,0 lata (zakres od 25 do 62 lat), a 41,7% stanowili mężczyźni; rasę podano u 100% pacjentów: 58,3% stanowili Azjaci, 25,0% osoby rasy białej, a 16,7% rasy nieznanej; 66,7% pochodziło z Ameryki Północnej i Europy, a 33,3% z regionu Azji i Pacyfiku. W okresie 24 tygodni przed randomizacją 75,0% pacjentów otrzymało ≤ 12 jednostek krwinek czerwonych, a 25,0% otrzymało > 12 jednostek krwinek czerwonych. W momencie rozpoczęcia badania mediana progu Hb przed transfuzją wynosiła 79,90 g/l (zakres od 58,7 do 91,9) lub 7,99 g/dl (zakres od 5,9 do 9,2) lub 4,95 mmol/l (zakres od 3,6 do 5,7), a mediana stężenia żelaza w wątrobie wynosiła 6,3 mg/g (zakres od 1,22 do 16,11). U 25,0% pacjentów w wywiadzie odnotowano splenektomię, u 16,7% cholecystektomię, a u 100% chelatację żelaza.

Wyniki dotyczące skuteczności, w tym pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, które charakteryzują trwałość wpływu produktu Pyrukynd w porównaniu z placebo na obciążenie przetoczeniami krwi, przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z talasemią wymagającą przetoczeń krwi (*ENERGIZE-T*)

	Pyrukynd N=171	Placebo N=87	Różnica	
Główny punkt końcowy	n (%)	n (%)	Skorygowana różnica² (%) (95% CI)	wartość p¹
TRR: zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek RBC o $\geq 50\%$ ze zmniejszeniem o ≥ 2 przetoczone jednostki RBC w ciągu kolejnych 12 tygodni do 48. tygodnia w stosunku do wartości wyjściowej	52 (30,4)	11 (12,6)	17,6 (8,0; 27,2)	0,0003
Drugorzędowe punkty końcowe	n (%)	n (%)	Skorygowana różnica² (%) (95% CI)	wartość p¹
Zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek RBC o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnych 24 tygodniach	23 (13,5)	2 (2,3)	11,1 (5,1; 17,0)	0,0003
Zmniejszenie liczby jednostek RBC o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w okresie od 13. tygodnia do 48. tygodnia	25 (14,6)	1 (1,1)	13,4 (7,7; 19,1)	<0,0001
Zmniejszenie liczby jednostek RBC o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w okresie od 13. tygodnia do 48. tygodnia	13 (7,6)	1 (1,1)	6,4 (1,9; 10,9)	0,0056

CI: przedział ufności, RBC: krwinki czerwone, TRR: odpowiedź w postaci zmniejszenia liczby przetoczeń

¹ Wszystkie wartości p są dwustronne, a wszystkie wyniki są statystycznie istotne.

² Różnica jest korygowana pod kątem czynników stratyfikacji w randomizacji, które obejmowały region geograficzny (Ameryka Północna i Europa lub region Azji i Pacyfiku lub reszta świata) i genotyp talasemii (β^0/β^0 lub inny niż β^0/β^0). Dwustronna wartość p opiera się na metodzie stratyfikacyjnej Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji w randomizacji.

W okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 17 (9,9%) pacjentów w grupie otrzymującej Pyrukynd i 1 (1,1%) pacjent w grupie otrzymującej placebo uzyskało niezależność od przetoczeń krwi, co definiuje się jako brak przetoczeń przez co najmniej 8 kolejnych tygodni do 48. tygodnia. Trzech pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd nie otrzymało żadnych przetoczeń podczas 48-tygodniowego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Pod koniec okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby 4 pacjentów w grupie otrzymującej produkt Pyrukynd pozostawało bez przetoczeń krwi przez >40 tygodni, w tym 1 pacjent przez 59,9 tygodnia. W okresie kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby, trwającym łącznie 99,3 tygodnia, 3 pacjentów z grupy otrzymującej produkt Pyrukynd pozostawało bez transfuzji przez 64,3, 75,0 i 77,1 tygodnia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pyrukynd w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu alfa lub beta-talasemii niewymagającej i wymagającej przetoczeń krwi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Pyrukynd nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy odpowiedź jest inna niż w przypadku pacjentów w młodszym wieku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę mitapiwatu scharakteryzowano u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z talasemią. Mitapiwat jest łatwo wchłaniany, ulega rozległej dystrybucji i wykazuje niski klirens po podaniu doustnym.

Autoindukcja klirensu mitapiwatu była widoczna po powtórnych podaniach.

Farmakokinetyka mitapiwatu wykazywała małą lub umiarkowaną zmienność u zdrowych osób dorosłych.

Wchłanianie

Mitapiwat był łatwo wchłaniany po jednorazowych i wielokrotnych dawkach zarówno u zdrowych osób, jak i u pacjentów z talasemią. Mediana wartości T_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 0,5 do 1 godziny po podaniu dawki w badanym zakresie dawek (5 mg do 700 mg dwa razy na dobę).

Całkowita biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosiła około 73%.

Wpływ posiłków

Po podaniu pojedynczej dawki zdrowym uczestnikom wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem (około 900 do 1000 kalorii ogółem, 500 do 600 kalorii z tłuszczu, 250 kalorii z węglowodanów i 150 kalorii z białka) nie nastąpiła zmiana AUC_{inf} , natomiast wartość C_{max} mitapiwatu spadła o 42%. Podawanie mitapiwatu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nie miało klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę mitapiwatu.

Dystrybucja

Mitapiwat w wysokim stopniu (97,7%) wiąże się z białkami osocza z małą dystrybucją erytrocytów. Średnia objętość dystrybucji (V_z) wynosiła 135 l.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że mitapiwat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu zdrowym uczestnikom 120 mg mitapiwatu znakowanego radioizotopem w pojedynczej dawce doustnej, niezmieniony mitapiwat był głównym składnikiem krążącym.

Badania interakcji leków in vitro

Szlaki metaboliczne

Mitapiwat indukuje CYP3A4 i może również indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT1A1. Mitapiwat może hamować CYP3A4.

Systemy transporterów leków

Mitapiwat jest substratem dla P-gp oraz może indukować i hamować P-gp.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej mitapiwatu (5 do 2500 mg) na czczo zdrowym uczestnikom średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) mieścił się w zakresie od 16,2 do 79,3 godziny.

Po pojedynczym doustnym podaniu znakowanego radioizotopem mitapiwatu zdrowym ochotnikom, całkowity odzysk podanej dawki radioaktywnej wyniósł 89,1%, przy 49,6% w moczu (2,6% w postaci niezmienionej) i 39,6% w kale (mniej niż 1% w niezmienionej postaci).

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę mitapiwatu w zależności od wieku, płci, rasy lub masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych *ENERGIZE* i *ENERGIZE-T* stosowano mitapiwat u 7 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę mitapiwatu badano u dorosłych uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 50 mg mitapiwatu pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wykazywali o 36% większą ekspozycję (AUC_{∞}) na mitapiwat w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Ta różnica w ekspozycji nie jest uważana za klinicznie istotną. Średnie geometryczne wartości C_{max} były podobne w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych zmian w wiązaniu z białkami osocza ani w okresie półtrwania u uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Mitapiwat nie był badany u uczestników z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mitapiwatu oceniano w ramach analiz populacyjnych farmakokinetyki. W badaniu uczestniczyło 12 pacjentów z łagodnym (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥ 60 do <90 ml/min/1,73 m²) i 5 z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do <60 ml/min/1,73 m²). Wartość AUC w stanie stacjonarnym była podobna u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Średnia geometryczna dla wartości AUC w stanie stacjonarnym u niewielkiej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była wyższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale mieściła się w zakresie AUC w stanie stacjonarnym obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki mitapiwatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mitapiwat nie wykazywał działania rakotwórczego u transgenicznych myszy rasH2 przy podawaniu przez co najmniej 26 tygodni dwa razy na dobę dawek na poziomie do najwyższej całkowitej dawki dobowej: 500 mg/kg/dobę u samców (4,8-krotna różnica w ekspozycji człowieka) i 250 mg/kg/dobę u samic (1,9-krotna różnica w ekspozycji człowieka).

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach obserwowano zmiany proliferacyjne i nowotworowe w wątrobie, tarczycy, jajnikach i trzustce. Zmiany w wątrobie i tarczycy przypisywano indukcji enzymów CYP i uznano za swoiste dla gryzoni. W jajnikach obserwowano zwiększoną częstość występowania i (lub) nasilenie hiperplazji komórek ziarnistych i (lub) lutealnych/ziarnistych przy wartościach AUC_{0-12h} mitapiwatu >86-krotnie przewyższających zakres obserwowany u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (maximum recommended human dose, MRHD) wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę. U samców we wszystkich grupach dawek (30, 100 i 300 mg/kg/dobę) obserwowano łagodny rozrost i gruczolaki zewnątrzwydzielniczej części trzustki przy zwiększonej częstości występowania i (lub) nasileniu: nie określono poziomu niepowodującego zmian. Częstość występowania zmian w trzustce wykroczyła poza zakres obserwowany historycznie w szczepie testowym po 300 mg/kg/dobę (35-krotność ludzkiej wartości AUC_{0-12hr} przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). Znaczenie wyników badań dotyczących trzustki dla ludzi nie jest znane.

Mitapiwat nie wykazywał działania mutagennego w teście powrotnej mutacji bakteryjnej *in vitro* (test Ames). Mitapiwat nie wykazywał działania klastogennego w teście mikrojądrowym na ludzkich limfocytach *in vitro* ani w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura *in vivo*.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu działania niepożądane u płodu obserwowano przy wartościach AUC_{0-12} 48-krotnie (u szczurów) i 2,4-krotnie (u królików) przekraczających wartość AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi.

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód szczura doustne podawanie mitapiwatu wiązało się z występowaniem u płodu działań niepożądanych, w tym zmniejszeniem średniej liczby i odsetka żywych płodów w miocie, niższą średnią masą ciała płodów oraz związanymi z badanym produktem wadami rozwojowymi zewnętrznymi oraz w obrębie tkanek miękkich i kośćca. Poziom, przy którym nie obserwowano szkodliwych skutków dla matki i płodu (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL), wystąpił po dawce 50 mg/kg/dobę (10-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód królika doustne podawanie mitapiwatu powodowało zmniejszenie średniej masy ciała płodu. Nie obserwowano wpływu na morfologię płodu. Poziom NOAEL u matki i płodu wystąpił po dawce 60 mg/kg/dobę (1,1-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

U szczurów wykazano, że mitapiwat wywołuje śmiertelność okołoporodową w odniesieniu do dystocji polekowej /przedłużonego porodu zarówno w badaniach rozwoju okołourodzeniowego, jak i toksyczności u młodych osobników w dawkach ≥ 50 mg/kg /dobę (≥ 15 -krotności AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi).

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego mitapiwat podawany doustnie dwa razy na dobę w dawkach do 300 mg/kg/dobę samcom szczurów i 200 mg/kg/dobę samicom przed kojarzeniem i podczas kojarzenia, a u samic także podczas organogenezy, nie powodował żadnych działań niepożądanych dotyczących płodności u samców i samic. Obserwowano odwracalne zmiany dotyczące narządów rozrodczych u samców i samic, które uznano za związane z hamowaniem aromatazy. U samców odwracalne zmiany mikroskopowe (zwyrodnienie kanalików nasiennych, zatrzymanie plemników, nietypowe ciała resztkowe w jądrach i zwiększona częstość występowania szczątków komórkowych w najądrzach) korelujące z nieprawidłowymi wynikami oceny nasienia (zmniejszona ruchliwość i gęstość plemników, zwiększona liczba nieprawidłowych plemników) obserwowano przy wartościach $AUC_{0-12h} \geq 18$ -krotnie przewyższających ekspozycję u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. U samic zmniejszoną liczbę etapów rui przed wspólnym pożyciem obserwowano przy wartościach AUC_{0-12h} 37-krotnie wyższych niż ekspozycja u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi, a zmiana ta ustąpiła po zaprzestaniu dawkowania.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u samców i samic szczurów obserwowano zmiany w narządach rozrodczych, które można przypisać hamowaniu aromatazy. U samców zmniejszenie masy dodatkowych gruczołów płciowych i zwiększenie masy jąder, a także zmiany mikroskopowe w jądrach i dodatkowych gruczołach płciowych obserwowano przy wartościach $AUC_{0-12h} \geq 3,5$ -krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. U samic zwiększenie masy jajników i zmniejszenie masy macicy oraz zmiany w wynikach mikroskopowych w jajnikach i pochwie wystąpiły przy wartościach AUC_{0-12h} 2,3-krotnie przewyższających ekspozycję u ludzi. Wszystkie zmiany były odwracalne.

W badaniu toksykologicznym u młodych osobników, rozpoczętym na szczurach w wieku 7 dni i leczonych do osiągnięcia dojrzałości płciowej, większość wyników związanych z leczeniem uznano za związaną z hamowaniem aromatazy. U samców mikroskopijne zmiany w jądrach obserwowano po podaniu małej dawki 30 mg/kg/dobę (1,1-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi), a opóźnienie dojrzałości płciowej, nieprawidłowe wyniki oceny nasienia oraz zmiany w zakresie kojarzenia i płodności obserwowano po dawce ≥ 150 mg/kg/dobę (≥ 17 -krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). U samic zmiany cyklu rujowego obserwowano po podaniu dużej dawki na poziomie 200 mg/kg/dobę (45-krotność wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi). Wszystkie dające się ocenić zmiany dotyczące układu rozrodczego były całkowicie lub częściowo odwracalne. Związane z leczeniem zmniejszenie i zwiększenie masy ciała obserwowano odpowiednio u samców i samic przy ≥ 15 -krotności wartości AUC_{0-12h} u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi; u samic nie nastąpił powrót do stanu poprzedniego. Zmiany w kościach, w tym zmniejszenie gęstości i masy kości, były obserwowane przy ekspozycji $\geq 1,1$ - i ≥ 15 -krotnie większej niż ekspozycja u ludzi, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Zmiany te były w pełni odwracalne u kobiet; u mężczyzn były w pełni odwracalne przy 1,1-krotnej ekspozycji u ludzi i częściowo odwracalne przy wyższych poziomach ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Mannitol (E421)
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Lak alumiiniowy indygokarminy (E 132)
Makrogol (glikol polietylenowy) (E 1521)

Tusz

Szelak (E 904)
Błękit nr 1 FD&C/Błękit brylantowy FCF lak alumiiniowy (E 133)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Amonu wodorotlenek (E 527)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (od 2°C - 8°C).

Produkt Pyrukynd można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) przez pojedynczy okres do 3 miesięcy, po czym produkt należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Pyrukynd są dostarczane w składanych kartach blistrowych z PVC/PCTFE/Aluminium w pudełku tekturowym.

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 kartach blistrowych po 14 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych × 5 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pyrukynd 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZESTAW BLISTROWY (zestaw zawierający 56 tabletek powlekanych × 5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

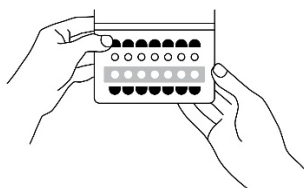
Tabletka powlekana
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

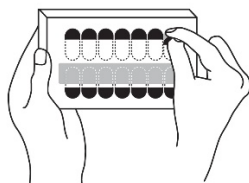
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

PCHNAĆ
ODERWAĆ



NDZ.
PN.
WT.
ŚR.
CZW.
PT.
SOB.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pyrukynd 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 5 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pyrukynd 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTA BLISTROWA (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 5 mg oraz zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 20 mg i 7 tabletek powlekanych × 5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

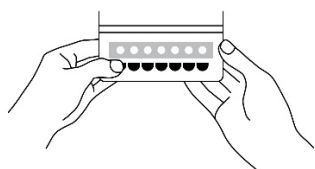
Tabletka powlekana
7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

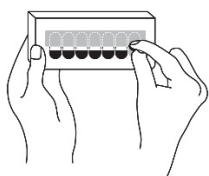
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.
Jedna tabletką na dobę

PCHNAĆ
ODERWAĆ

Tydzień 1/Tydzień 2

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

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/001 7 tabletek powlekanych (7 tabletek powlekanych × 5 mg)

EU/1/22/1662/003 14 tabletek powlekanych (7 tabletek powlekanych × 5 mg + 7 tabletek powlekanych × 20 mg)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pyrukynd 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (tabletki powlekane 5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych × 20 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pyrukynd 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZESTAW BLISTROWY (zestaw zawierający 56 tabletek powlekanych × 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

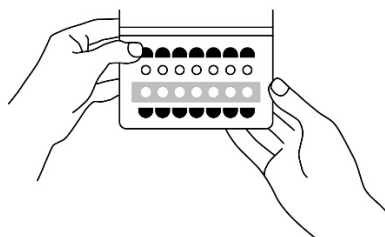
Tabletka powlekana
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

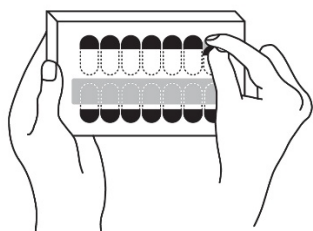
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

PCHNAĆ
ODERWAĆ



NDZ.
PN.
WT.
ŚR.
CZW.
PT.
SOB.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pyrukynd 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 20 mg i 7 tabletek powlekanych × 5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 20 mg tabletki powlekane zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).
Każda 5 mg tabletki powlekane zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Każde opakowanie 14 tabletek powlekanych zawiera:
7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 20 mg
7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 5 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTA BLISTROWA (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 20 mg oraz zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 50mg i 7 tabletek powlekanych × 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

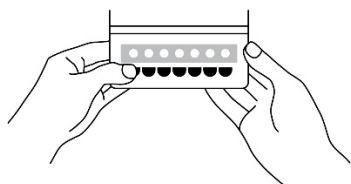
Tabletka powlekana
7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

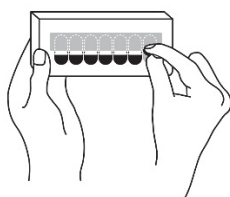
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

Jedna tabletkę na dobę

PCHNAĆ
ODERWAĆ

Tydzień 1/Tydzień 2

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

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/003 14 tabletek powlekanych (7 tabletek powlekanych × 5 mg + 7 tabletek powlekanych × 20 mg)

EU/1/22/1662/005 14 tabletek powlekanych (7 tabletek powlekanych × 20 mg + 7 tabletek powlekanych × 50 mg)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pyrukynd 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (tabletki powlekane 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych × 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pyrukynd 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZESTAW BLISTROWY (zestaw zawierający 56 tabletek powlekanych × 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

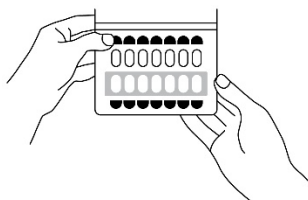
Tabletka powlekana
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

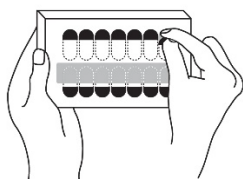
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

PCHNAĆ
ODERWAĆ



NDZ.
PN.
WT.
ŚR.
CZW.
PT.
SOB.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pyrukynd 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 50 mg i 7 tabletek powlekanych × 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 50 mg tabletki powlekane zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).
Każda 20 mg tabletki powlekane zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Każde opakowanie 14 tabletek powlekanych zawiera:
7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 50 mg
7 tabletek powlekanych produktu leczniczego Pyrukynd 20 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTA BLISTROWA (zestaw do zmniejszania dawki zawierający 7 tabletek powlekanych × 50 mg i 7 tabletek powlekanych × 20 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

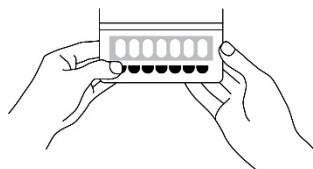
Tabletka powlekana
7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

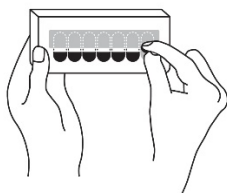
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.
Jedna tabletką na dobę

PCHNĄĆ
ODERWAĆ

Tydzień 1

Dzień 1
Dzień 2
Dzień 3
Dzień 4
Dzień 5
Dzień 6
Dzień 7

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pyrukynd 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (tabletki powlekane 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (opakowanie zawierające 56 tabletek powlekanych × 100 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Produkt PYRUKYND można przechowywać w temperaturze pokojowej poniżej 25 °C przez pojedynczy okres do 3 miesięcy, po czym produkt należy wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pyrukynd 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZESTAW BLISTROWY (zestaw zawierający 56 tabletek powlekanych × 100 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane
mitapiwat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

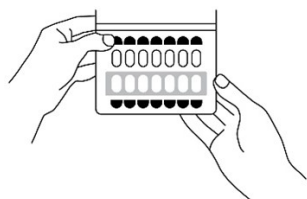
Tabletka powlekana
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

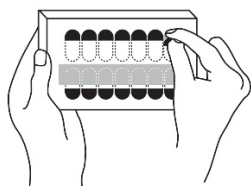
Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

INSTRUKCJA OTWIERANIA

1. PCHNAĆ kciukiem.



2. Odwrócić opakowanie i ODERWAĆ klapkę na odwrocie.



3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

PCHNAĆ
ODERWAĆ



NDZ.
PN.
WT.
ŚR.
CZW.
PT.
SOB.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Produkt PYRUKYND można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) przez pojedynczy okres do 3 miesięcy, po czym produkt należy wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1662/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pyrukynd 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (tabletki powlekane 100 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrukynd 100 mg
mitapivat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane
Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane
Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane
mitapiwat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pyrukynd i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pyrukynd
3. Jak stosować lek Pyrukynd
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pyrukynd
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pyrukynd i w jakim celu się go stosuje

Lek Pyrukynd zawiera substancję czynną mitapiwat.

Lek Pyrukynd stosuje się w leczeniu osób dorosłych z dziedzicznym schorzeniem zwanym niedoborem kinazy pirogronianowej. U pacjentów z niedoborem kinazy pirogronianowej występują zmiany w enzymie w czerwonych krwinkach, zwanym kinazą pirogronianową, co powoduje, że nie działa on prawidłowo. Prowadzi to do zbyt szybkiego rozpadu czerwonych krwinek – procesu znanego jako niedokrwistość hemolityczna.

Lek Pyrukynd wspomaga działanie enzymu zwanego kinazą pirogronianową. Zwiększa energię w czerwonych krwinkach i zapobiega ich zbyt szybkiemu rozpadowi.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Pyrukynd lub przyczyny przepisania tego leku należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pyrukynd

Kiedy nie przyjmować leku Pyrukynd

- jeśli pacjent ma uczulenie na mitapiwat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pyrukynd należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ważne jest, aby nie przerywać nagle przyjmowania tego leku, ponieważ może to prowadzić do pogorszenia niedokrwistości z nagłym rozpadem krwinek czerwonych (ostra hemoliza).

- Jeśli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku Pyrukynd, należy najpierw omówić to z lekarzem.
- Lekarz poinformuje pacjenta, jak przerwać przyjmowanie tego leku – zwykle poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ma to na celu zapobieganie wszelkim działaniom niepożądanym spowodowanym nagłym rozpadem czerwonych krwinek.

Więcej informacji na temat działań niepożądanych można znaleźć w punkcie 4 poniżej.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mitapiwatu w tej grupie wiekowej.

Pyrukynd a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty. W szczególności:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowaniu któregokolwiek z poniższych leków, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Pyrukynd (takich jak bezsenność) lub mogą uniemożliwić prawidłowe działanie leku Pyrukynd:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych np. itraconazol
- niektóre leki przeciwgruźlicze np. ryfampicyna
- niektóre leki stosowane na wrzody żołądka, zgagę lub refluks żołądkowy np. famotydyna

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ Pyrukynd może hamować prawidłowe działanie tych leków:

- niektóre leki uspokajające np. midazolam
- niektóre leki antykoncepcyjne zawierające hormony np. etynyloestradiol
- niektóre leki chemioterapeutyczne stosowane w leczeniu raka np. irynotekan, cyklofosfamid, paklitaksel
- niektóre leki ułatwiające zaprzestanie palenia tytoniu, np. bupropion
- niektóre leki stosowane na wrzody żołądka, zgagę lub refluks żołądkowy np. omeprazol
- niektóre leki stosowane w cukrzycy typu 2 np. repaglinid
- niektóre leki rozrzedzające krew np. warfaryna, eteksylan dabigatranu
- niektóre leki stosowane w chorobach serca np. digoksyna
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki np. karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy
- niektóre leki stosowane w celu silnego uśmierzania bólu np. alfentanyl
- niektóre leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządu po przeszczepieniu np. cyklosporyna, sirolimus, takrolimus
- niektóre leki stosowane w leczeniu nieprawidłowego rytmu serca np. chinidyna
- niektóre leki stosowane w leczeniu migreny np. ergotamina
- niektóre leki stosowane w leczeniu przewlekłego bólu np. fentanyl
- niektóre leki stosowane do kontrolowania mimowolnych ruchów lub dźwięków np. pimozyd
- niektóre leki stosowane w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej lub im zapobieganiu np. kolchicyna

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Pyrukynd,

- ponieważ może to zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Pacjentka, która planuje karmić piersią powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego ani jaki może mieć wpływ na dziecko.

Płodność

Przyjmowanie leku Pyrukynd może mieć wpływ na zdolność kobiety i mężczyzny do poczęcia dziecka. Jeśli pacjent/pacjentka planuje mieć dziecko, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Pyrukynd. Należy to robić również przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Podczas przyjmowania leku Pyrukynd niektóre leki antykoncepcyjne zawierające hormony (takie jak pigułka antykoncepcyjna) mogą nie działać zgodnie z oczekiwaniami, co oznacza, że istnieje ryzyko zajścia w ciążę. Pacjentka powinna zapytać lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki o metody antykoncepcji, które mogą być dla niej odpowiednie podczas przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem Pyrukynd mogą wystąpić trudności ze snem (bezsenność). W takim wypadku należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pyrukynd zawiera laktozę i sól.

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Pyrukynd

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku przyjmować

Zalecana dawka początkowa to 5 mg przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Lekarz może stopniowo zwiększać dawkę co kilka tygodni na podstawie wyników badań krwi (poziomu

hemoglobiny) i według tego, jak pacjent reaguje na leczenie, maksymalnie do jednej tabletki 50 mg dwa razy na dobę.

Należy kontynuować przyjmowanie leku, chyba że lekarz zaleci zaprzestanie leczenia.

Jak przyjmować lek

Lek Pyrukynd jest przyjmowany doustnie.

- Tabletkę należy połknąć w całości.
- Lek można przyjmować z posiłkiem lub poza posiłkami.
- Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci w podeszłym wieku

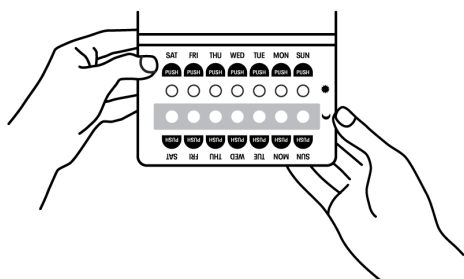
Lek Pyrukynd stosowano u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Nie ma dowodów sugerujących, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki w porównaniu z młodszymi dorosłymi.

Instrukcja otwierania blisterów

Poniższe ilustracje pokazują, jak wyjąć tabletkę z blistra.

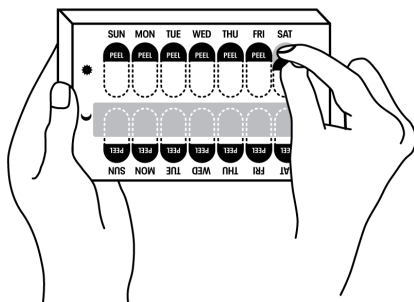
Wyszukać właściwy blister, wskazany przez dzień tygodnia i, jeśli ma to zastosowanie, porę dnia (dawka poranna lub wieczorna, oznaczona na blisterze przy pomocy symboli słońca i księżyca). Odpowiednią zakładkę:

1. PCHNAĆ kciukiem.



Powyższa ilustracja przedstawia wnętrze składanej karty blisterowej.

2. Odwrócić opakowanie, ODERWAĆ zakładkę na odwrocie.



Powyższa ilustracja przedstawia tył składanej karty blisterowej.

3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pyrukynd

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pyrukynd należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego oddziału ratunkowego. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać lekarzowi, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie przyjęcia leku Pyrukynd

- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę upłynęły 4 godziny lub mniej, dawkę należy przyjąć jak najszybciej.
- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę upłynęło więcej niż 4 godziny, nie należy przyjmować dawki uzupełniającej. Pacjent powinien powrócić do ustalonego schematu dawkowania.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Pyrukynd

Nie należy nagle przerywać przyjmowania tego leku.

- Jeśli pacjent chce przerwać stosowanie leku Pyrukynd, należy najpierw omówić to z lekarzem.
- Lekarz poinformuje pacjenta, jak przerwać przyjmowanie tego leku – zwykle poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

Ma to na celu zapobieganie wszelkim działaniom niepożądanym spowodowanym nagłym rozpadem czerwonych krwinek.

Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych, patrz punkt 4 poniżej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- trudności ze snem (bezsenność)
- zmniejszona aktywność hormonu estronu – obserwowano w badaniach krwi u mężczyzn
- nudności

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- uderzenia gorąca
- zwiększona aktywność hormonu testosteronu – obserwowano w badaniach krwi u mężczyzn
- zmniejszona aktywność hormonu estradiolu – obserwowano w badaniach krwi u mężczyzn

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku nagłego przerwania przyjmowania leku Pyrukynd

W przypadku nagłego przerwania przyjmowania leku Pyrukynd objawy mogą obejmować:

- silne zmęczenie
- zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka)
- ból pleców
- ciemną barwę moczu

W razie wystąpienia któregoś z powyższych objawów po odstawieniu tego leku należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pyrukynd

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, składanej karcie blistrowej i blistrze po: EXP Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pyrukynd

Substancją czynną jest mitapiwat.

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg mitapiwatu (w postaci siarczanu).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg i 50 mg tabletki powlekane:

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, mannitol (E421) i sodu stearylofumarany.

Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, triacetyna, lak alumiiniowy indygokarminy (E 132).

Tusz: szelak (E 904), żelaza tlenek czarny (E 172), amonu wodorotlenek (E 527).

Patrz punkt 2: „Pyrukynd zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Pyrukynd i co zawiera opakowanie

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane to niebieskie, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5 mm z czarnym nadrukiem „M5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane to niebieskie, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm z czarnym nadrukiem „M20” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane to niebieskie, podłużne tabletki powlekane o wymiarach około 16 mm x 6,8 mm z czarnym nadrukiem „M50” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Zestawy do rozpoczynania i kontynuowania leczenia

Pyrukynd 5 mg, 20 mg i 50 mg tabletki powlekane są dostępne w 4 kartach blistrowych zawierających po 14 tabletek powlekanych. Każde pudełko tekturowe zawiera 56 tabletek powlekanych.

Zestawy do zmniejszania dawki lub odstawienia leczenia

Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane są także dostępne w kartach blistrowych zawierających 7 tabletek powlekanych.

Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane + Pyrukynd 5 mg tabletki powlekane są dostępne w kartach blistrowych zawierających 14 tabletek powlekanych (7 tabletek powlekanych × 20 mg + 7 tabletek powlekanych × 5 mg).

Pyrukynd 50 mg tabletki powlekane + Pyrukynd 20 mg tabletki powlekane są dostępne w kartach blistrowych zawierających 14 tabletek (7 tabletek powlekanych × 50 mg + 7 tabletek powlekanych × 20 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane mitapiwat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pyrukynd i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pyrukynd
3. Jak stosować lek Pyrukynd
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pyrukynd
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pyrukynd i w jakim celu się go stosuje

Lek Pyrukynd zawiera substancję czynną mitapiwat.

Pyrukynd jest stosowany w leczeniu niedokrwistości u osób dorosłych z dziedziczną chorobą zwaną talasemią, niezależnie od genotypu i potrzeb w zakresie przetoczeń krwi. U pacjentów z talasemią występują czerwone krwinki, które rozkładają się zbyt szybko, proces ten zwany jest niedokrwistością hemolityczną.

Lek Pyrukynd pomaga enzymowi w czerwonych krwinkach, zwanemu kinazą pirogronianową, działać lepiej, zwiększając energię w czerwonych krwinkach i powstrzymując je przed zbyt szybkim rozpadem.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Pyrukynd lub przyczyny przepisania tego leku należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pyrukynd

Kiedy nie przyjmować leku Pyrukynd

- jeśli pacjent ma uczulenie na mitapiwat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pyrukynd należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Uraz wątroby wystąpił podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia lekiem Pyrukynd. Lekarz będzie wykonywać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pyrukynd i co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia lekiem Pyrukynd. W przypadku zaobserwowania wzrostu wyników badań wątroby lekarz może tymczasowo lub na stałe przerwać leczenie lekiem Pyrukynd. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą, w tym:

- żółć w skórze lub białkach oczu (żółtaczka);
- ciemny kolor moczu;
- ból w prawej górnej części brzucha;
- nudności;
- wymioty;
- utrata apetytu.

Więcej informacji na temat działań niepożądanych można znaleźć w punkcie 4 poniżej.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mitapiwatu w tej grupie wiekowej.

Pyrukynd a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty. W szczególności:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Pyrukynd (takich jak bezsenność) lub mogą uniemożliwić prawidłowe działanie leku Pyrukynd:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych np. itraconazol
- niektóre leki przeciwgruźlicze np. ryfampicyna

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ Pyrukynd może hamować prawidłowe działanie tych leków:

- niektóre leki uspokajające np. midazolam
- niektóre leki antykoncepcyjne zawierające hormony np. etynyloestradiol
- niektóre leki chemioterapeutyczne stosowane w leczeniu raka np. irynotekan, cyklofosfamid, paklitaksel
- niektóre leki ułatwiające zaprzestanie palenia tytoniu, np. bupropion
- niektóre leki stosowane w cukrzycy typu 2 np. repaglinid
- niektóre leki rozrzedzające krew np. warfaryna, eteksylan dabigatranu
- niektóre leki stosowane w chorobach serca np. digoksyna
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki np. karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy
- niektóre leki stosowane w celu silnego uśmierzania bólu np. alfentanyl
- niektóre leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządu po przeszczepieniu np. cyklosporyna, sirolimus, takrolimus
- niektóre leki stosowane w leczeniu nieprawidłowego rytmu serca np. chinidyna
- niektóre leki stosowane w leczeniu migreny np. ergotamina
- niektóre leki stosowane w leczeniu przewlekłego bólu np. fentanyl
- niektóre leki stosowane do kontrolowania mimowolnych ruchów lub dźwięków np. pimozyd

- niektóre leki stosowane w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej lub im zapobieganiu np. kolchicina

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Pyrukynd,

- ponieważ może to zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Pacjentka, która planuje karmić piersią powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego ani jaki może mieć wpływ na dziecko.

Płodność

Przyjmowanie leku Pyrukynd może mieć wpływ na zdolność kobiety i mężczyzny do poczęcia dziecka. Jeśli pacjent/pacjentka planuje mieć dziecko, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Pyrukynd. Należy to robić również przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Podczas przyjmowania leku Pyrukynd niektóre leki antykoncepcyjne zawierające hormony (takie jak pigułka antykoncepcyjna) mogą nie działać zgodnie z oczekiwaniami, co oznacza, że istnieje ryzyko zajścia w ciążę. Pacjentka powinna zapytać lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki o metody antykoncepcji, które mogą być dla niej odpowiednie podczas przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem Pyrukynd mogą wystąpić trudności ze snem (bezsenność). W takim wypadku należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pyrukynd zawiera laktozę i sól.

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Pyrukynd

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Pyrukynd to jedna tabletka 100 mg dwa razy na dobę.

Lek Pyrukynd jest przyjmowany doustnie.

- Tabletkę należy połknąć w całości.
- Lek można przyjmować z posiłkiem lub poza posiłkami.
- Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci w podeszłym wieku

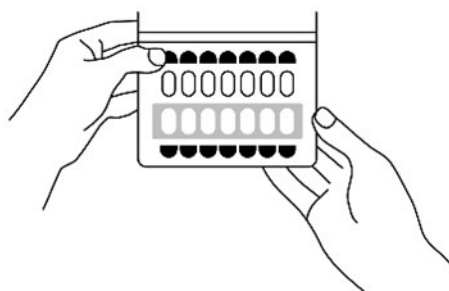
Lek Pyrukynd stosowano u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Nie ma dowodów sugerujących, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki w porównaniu z młodszymi dorosłymi.

Instrukcja otwierania blisterów

Poniższe ilustracje pokazują, jak wyjąć tabletkę z blistra.

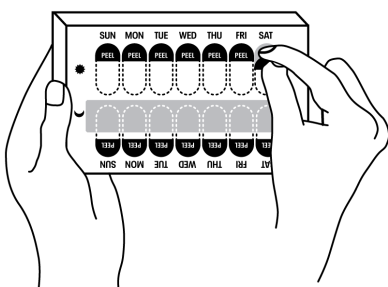
Wyszukać właściwy blister, wskazany przez dzień tygodnia i, jeśli ma to zastosowanie, porę dnia (dawka poranna lub wieczorna, oznaczona na blistrze przy pomocy symboli słońca i księżyca). Odpowiednią zakładkę:

1. PCHNAĆ kciukiem.



Powyższa ilustracja przedstawia wnętrze składanej karty blistrowej.

2. Odwrócić opakowanie, ODERWAĆ zakładkę na odwrocie.



Powyższa ilustracja przedstawia tył składanej karty blistrowej.

3. Wypchnąć tabletkę przez folię.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pyrukynd

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pyrukynd należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego oddziału ratunkowego. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać lekarzowi, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie przyjęcia leku Pyrukynd

- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę upłynęły 4 godziny lub mniej, dawkę należy przyjąć jak najszybciej.
- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę upłynęło więcej niż 4 godziny, nie należy przyjmować dawki uzupełniającej. Pacjent powinien powrócić do ustalonego schematu dawkowania.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Pyrukynd

Jeśli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku Pyrukynd, musi najpierw omówić to z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- trudności ze snem (bezsenność);
- ból głowy;
- obniżenie aktywności hormonów – estronu i estradiolu – obserwowane w badaniach krwi u mężczyzn;
- podwyższona aktywność hormonu zwanego testosteronem – obserwowana w badaniach krwi u mężczyzn.

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zawroty głowy;
- przyspieszone bicie serca lub kołatanie serca (palpitacje);
- swędzenie skóry (świąd);
- wysypka;
- ból stawów;
- ból rąk lub nóg.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- wysoka aktywność enzymów wątrobowych;
- białko w moczu.

Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów w ciągu pierwszych 6 miesięcy przyjmowania leku Pyrukynd dochodziło do uszkodzenia wątroby. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą, w tym:

- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka);
- ciemny kolor moczu;
- ból w prawej górnej części brzucha;
- nudności;
- wymioty;
- utrata apetytu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pyrukynd

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, składanej karcie blistrowej i blistrze po: EXP Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). W przypadku wyjęcia z lodówki, lek Pyrukynd należy przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C), należy zapisać datę wyjęcia leku z lodówki i wyrzucić 3 miesiące po zarejestrowanej dacie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pyrukynd

- Substancją czynną jest mitapiwat. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg leku mitapiwat (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, mannitol (E421) i sodu stearylofumaran.
Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, triacetyna, lak aluminowy indygoarminy (E 132) i makrogol (glikol polietylenowy) (E 1521).
Tusz: szelak (E 904), błękit nr 1 FD&C/Błękit brylantowy FCF lak aluminowy (E 133), tytanu dwutlenek (E 171), amonu wodorotlenek (E 527).

Patrz punkt 2: „Pyrukynd zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Pyrukynd i co zawiera opakowanie

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane to podłużne, niebieskie tabletki powlekane o wymiarach około 16 mm x 6,8 mm z niebieskim nadrukiem „M100” po obu stronach.

Pyrukynd 100 mg tabletki powlekane dostępne są w 4 blistrach, z których każdy zawiera 14 tabletek powlekanych. Każde pudełko tekturowe zawiera 56 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEGO PRAWA DO WYŁĄCZNOŚCI DANYCH PRZEDSTAWIONYCH PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **rocznego prawa do wyłączności danych**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wynikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.