

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter  
Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter  
Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertukket tablet indeholder 0,3 mg lactose (som monohydrat).

### Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertukket tablet indeholder 1,4 mg lactose (som monohydrat).

### Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertukket tablet indeholder 3,4 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet

### Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter

Blå, runde filmovertukne tabletter på ca. 5 mm i diameter med "M5" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

### Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter

Blå, runde filmovertukne tabletter på ca. 8 mm i diameter med "M20" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

### Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter

Blå, aflange filmovertukne tabletter på ca. 16 mm x 6,8 mm med "M50" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Pyrukynd er indiceret til behandling af pyruvatkinase-mangel (PK-mangel) hos voksne patienter (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede startdosis er 5 mg, der tages oralt to gange dagligt.

For at øge niveauerne af hæmoglobin (Hb) gradvist og maksimere virkningen skal Pyrukynd titreres med sekventielle doser på 5 mg to gange dagligt, 20 mg to gange dagligt og 50 mg to gange dagligt med sekventielle dosisøgninger hver 4. uge (se tabel 1). Hb-niveauet og transfusionsbehovet skal vurderes, inden der øges til det næste dosisniveau, da nogle patienter kan nå og opretholde normale Hb-niveauer med 5 mg to gange dagligt eller med 20 mg to gange dagligt. Den maksimale anbefalede dosis er 50 mg to gange dagligt.

Behandlingen med Pyrukynd er beregnet til at være langvarig. Pyrukynd skal seponeres, hvis en patient ikke oplever nogen forbedring af hæmolytisk anæmi ved den maksimale anbefalede dosis baseret på det samlede billede af patientens laboratorieresultater og kliniske status, medmindre der er en anden forklaring på det manglende respons (f.eks. blødning, kirurgi, andre samtidige sygdomme).

**Tabel 1: Dosistitrerings- og fortsættelsesplan**

| Varighed         | Dosistitrering og -fortsættelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dag 1 til uge 4  | <b>Alle patienter:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg to gange dagligt</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Uge 5 til uge 8  | Hvis Hb-niveauet er under normalområdet, eller patienten har haft behov for en transfusion inden for de seneste 8 uger: <ul style="list-style-type: none"><li>• Øges til 20 mg to gange dagligt og fortsættes i 4 uger.</li></ul> Hvis Hb-niveauet er inden for normalområdet, og patienten ikke har haft behov for en transfusion inden for de seneste 8 uger: <ul style="list-style-type: none"><li>• Fortsættes med 5 mg to gange dagligt.</li></ul>                                                    |
| Uge 9 til uge 12 | Hvis Hb-niveauet er under normalområdet, eller patienten har haft behov for en transfusion inden for de seneste 8 uger: <ul style="list-style-type: none"><li>• Øges til 50 mg dosis to gange dagligt og fortsættes derefter.</li></ul> Hvis Hb-niveauet er inden for normalområdet, og patienten ikke har haft behov for en transfusion inden for de seneste 8 uger: <ul style="list-style-type: none"><li>• Fortsættes med aktuell dosis (5 mg to gange dagligt eller 20 mg to gange dagligt).</li></ul> |
| Vedligeholdelse  | Hvis Hb-niveauet falder, skal det overvejes at optitrere til den maksimale dosis på 50 mg to gange dagligt i henhold til ovenstående plan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### *Afbrydelse eller seponering*

For at minimere risikoen for akut hæmolyse bør en pludselig afbrydelse eller seponering af Pyrukynd undgås. Dosis skal nedtrappes for gradvist at seponere lægemidlet i løbet af en periode på 1-2 uger (se tabel 2). Patienterne skal overvåges for tegn på akut hæmolyse med forværret anæmi (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabel 2: Dosisnedtrapningsplan**

| Aktuel dosis           | Dosisnedtrapningsplan        |                              |         |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
|                        | Dag 1-7                      | Dag 8-14                     | Dag 15  |
| 5 mg to gange dagligt  | 5 mg <b>én gang</b> dagligt  | Seponer                      | N/A     |
| 20 mg to gange dagligt | 20 mg <b>én gang</b> dagligt | 5 mg <b>én gang</b> dagligt  | Seponer |
| 50 mg to gange dagligt | 50 mg <b>én gang</b> dagligt | 20 mg <b>én gang</b> dagligt | Seponer |

N/A: ikke relevant.

#### *Glemt dosis*

Hvis en dosis af Pyrukynd glemmes i 4 timer eller derunder, skal dosis administreres snarest muligt. Hvis en dosis glemmes i over 4 timer, må der ikke administreres en erstatningsdosis, og patienten skal vente indtil den næste planlagte dosis. Derefter skal patienten vende tilbage til sin normale doseringsplan.

#### *Dosisjusteringer som følge af bivirkninger*

Hvis en dosisreduktion er nødvendig for håndtering af bivirkning og/eller tolerabilitet, kan dosis reduceres til det næste, lavere dosisniveau, 20 mg to gange dagligt eller 5 mg to gange dagligt.

Hvis en patient får behov for at seponere lægemidlet som følge af en bivirkning, skal dosisnedtrapningsplanen (tabel 2) følges. I situationer, hvor risikoen for patienten som følge af bivirkningen er større end risikoen for akut hæmolyse som følge af en pludselig seponering af lægemidlet, kan behandlingen stoppes uden nedtrapning, og patienterne skal overvåges for tegn på akut hæmolyse med forværret anæmi.

#### Specielle populationer

##### *Ældre*

Der foreligger begrænsede data for ældre patienter. Der anbefales ingen dosismodifikationer for ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives nogen dosisanbefalinger.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger begrænsede data for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der anbefales ingen dosismodifikationer for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2.).

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives nogen dosisanbefalinger.

##### *Pædiatrisk population*

Pyrukynds sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Der er udført non-kliniske studier med unge dyr (se pkt. 5.3).

#### Administration

Til oral anvendelse.

Pyrukynd kan tages sammen med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses, da der aktuelt ikke foreligger nogen data, der støtter andre administrationsmetoder.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Akut hæmolyse

Der er blevet observeret akut hæmolyse med efterfølgende anæmi efter pludselig afbrydelse eller seponering af Pyrukynd (se pkt. 4.8). Det bør undgås pludseligt at afbryde eller seponere behandlingen med Pyrukynd. Der anbefales en gradvis reduktion af doseringen i stedet for et pludseligt ophør (se pkt. 4.2). Hvis behandlingen seponeres pludseligt, skal patienten overvåges for tegn på akut hæmolyse og anæmi, hvilket blandt andet kan omfatte følgende symptomer og tegn: gulsot, skleral ikterus og mørk urin.

#### Virkning på tværs af forskellige mutationstyper

De 2 fase 3 kliniske studier, *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*, ekskluderede patienter, der var homozygote for R479H-mutationen, eller som havde 2 non-missense-mutationer (uden tilstedeværelse af en anden missense-mutation) i PKLR-genet. I det kliniske fase 2-studie var der 10 personer med 2 non-missense-mutationer (uden tilstedeværelse af en anden missense-mutation) i PKLR-genet og 5 personer, der var homozygote for R479H-mutationen. Det er mindre sandsynligt, at patienter med disse mutationer responderer på behandling med Pyrukynd (se pkt. 5.1). Behandling skal seponeres, hvis der ikke observeres en klinisk fordel (se pkt. 4.2).

#### Lægemiddelinteraktioner

##### *Hormonel kontraception*

Mitapivat kan nedsætte den systemiske eksponering af hormonelle kontraktiva, der er følsomme substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (f.eks. ethinyløstradiol) (se pkt. 4.5). Kvinder i den fertile alder skal rådgives med hensyn til brugen af ekstra eller alternative kontraktionsmetoder (se pkt. 4.6).

##### *Samtidig administration af andre lægemidler*

Administration af specifikke lægemidler sammen med mitapivat kan føre til en øget risiko for insomni eller en ændret virkning af mitapivat eller ændrede virkninger af samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.5). Mulige lægemiddelinteraktioner bør overvejes, hvis mitapivat eller andre lægemidler, der administreres samtidigt med mitapivat, påbegyndes eller seponeres.

#### Lactose

Pyrukynd indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Mitapivat metaboliseres primært af CYP3A4 og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Mitapivat inducerer CYP3A4 og kan også inducere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og uridindifosfat-glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). Mitapivat kan hæmme CYP3A4. Mitapivat kan inducere og hæmme P-gp (se pkt. 5.2).

## Andre lægemidlers påvirkning af Pyrukynd

### *CYP3A4-hæmmere*

Virkningen af itraconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) på farmakokinetikken af en enkeltdosis af mitapivat blev evalueret i et fase 1-studie. Itraconazol øgede  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  for mitapivat hhv. 4,7, 4,9 og 1,7 gange. Forhøjede plasmaeksposeringer af mitapivat kan øge risikoen for insomni. Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere og Pyrukynd bør undgås (se pkt. 4.4). Hvis samtidig anvendelse af en CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal patienterne overvåges for en øget risiko for insomni (se pkt. 4.2).

### *CYP3A4 -induktorer*

Virkningen af rifampicin (en potent CYP3A4-induktor) på farmakokinetikken af en enkeltdosis af mitapivat blev evalueret i et fase 1-studie. Rifampicin reducerede  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  for mitapivat med hhv. 91 %, 91 % og 77 %. Nedsatte plasmaeksposeringer af mitapivat kan nedsætte Pyrukynds virkning. Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer og Pyrukynd bør undgås (se pkt. 4.4). Hvis samtidig anvendelse af en CYP3A4-induktor ikke kan undgås, skal patienterne overvåges for en nedsat virkning af mitapivat.

### *Mavesyreneutraliserende stoffer*

Mitapivat udviser en pH-afhængig opløselighed (se pkt. 5.2) og administration sammen med mavesyreneutraliserende stoffer (f.eks. famotidin) kan nedsætte absorptionen af mitapivat (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af Pyrukynd og lægemidler, der hæver pH i maven, blev ikke evalueret i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie. Hvis samtidig anvendelse af mavesyreneutraliserende stoffer ikke kan undgås, skal patienterne overvåges for en nedsat virkning af mitapivat.

## Pyrukynds virkning på andre lægemidler

### *CYP3A4-substrater*

Mitapivat inducerer og kan hæmme CYP3A4 (se pkt. 5.2), og administration sammen med følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam) kan ændre den systemiske eksponering af disse lægemidler. Samtidig anvendelse af Pyrukynd og substrater for dette enzym blev ikke evalueret i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie. Alternative behandlinger, der ikke er følsomme substrater for CYP3A4, bør overvejes under behandling med Pyrukynd (se pkt. 4.4). Hvis administration af Pyrukynd sammen med følsomme CYP3A4-substrater ikke kan undgås, skal patienterne overvåges nøje, især for de substrater, der har et snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, carbamazepin, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus).

### *Hormonel kontraception*

Mitapivat kan ændre den systemiske eksponering af hormonal kontraception, der er følsomme substrater for CYP3A4 (f.eks. ethinyløstradiol) (se pkt. 4.4) og kan påvirke deres virkning (se pkt. 4.6).

### *UGT1A1-, CYP2B6- og CYP2C-substrater*

Baseret på *in vitro*-data kan mitapivat inducere UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 (se pkt. 5.2) og nedsætte den systemiske eksponering af substrater for disse enzymer (f.eks. irinotecan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], omeprazol [CYP2C19], repaglinid [CYP2C8], warfarin [CYP2C9]). Samtidig anvendelse af Pyrukynd og substrater for disse enzymer blev ikke evalueret i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie. Alternative behandlinger, der ikke er UGT1A1-substrater eller følsomme substrater for CYP2B6 eller CYP2C, bør overvejes under behandling med Pyrukynd (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal patienterne overvåges for tab af terapeutisk virkning for substrater for disse enzymer, især for substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. irinotecan [UGT1A1], cyklophosphamid [CYP2B6], valproinsyre [CYP2C19], paclitaxel [CYP2C8], warfarin, phenytoin [CYP2C9]).

### *P-gp-substrater*

Baseret på *in vitro*-data kan mitapivat inducere og hæmme P-gp (se pkt. 5.2) og ændre den systemiske eksponering af substrater (f.eks. dabigatranetexilat) for denne transporter. Samtidig anvendelse af

Pyrukynd og substrater for P-gp blev ikke evalueret i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie. Alternative behandlinger, der ikke er P-gp-substrater, bør overvejes under behandling med Pyrukynd (se pkt. 4.4). Hvis administration af Pyrukynd sammen med P-gp-substrater ikke kan undgås, skal patienterne overvåges nøje, især for de substrater, der har et snævert terapeutisk indeks (f.eks. colchicin, digoxin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide, mens de får Pyrukynd.

Kvinder i den fertile alder skal bruge kontraception under behandling med Pyrukynd og i mindst 1 måned efter den sidste dosis. Mitapivat kan nedsætte den systemiske eksponering for hormonelle kontrceptiva, der er følsomme substrater for CYP3A4 (se pkt. 4.4 og 4.5). Det bør overvejes at bruge ekstra eller andre former for kontraception.

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af mitapivat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Pyrukynd bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

##### Amning

Det er ukendt, om mitapivat og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Pyrukynd seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om mitapivats virkning på fertiliteten. Dyreforsøg har påvist reversible virkninger på reproduktionsorganerne hos hanner og hunner (se pkt. 5.3). Kvindens og mandens evne til at undfange et barn kan være påvirket, mens der tages mitapivat.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pyrukynd kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever insomni under behandlingen med Pyrukynd (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Pyrukynds sikkerhedsevaluering er baseret på erfaring fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie med voksne patienter med PK-mangel, som ikke fik regelmæssige transfusioner (*ACTIVATE*), og et klinisk studie med én arm med voksne patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner (*ACTIVATE-T*).

Den mest almindelige bivirkning i de to studier var insomni (19,4 %), og de mest almindelige observerede unormale laboratorieresultater var nedsat østron (mænd) (43,5 %) og nedsat østradiol (mænd) (8,7 %).

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne forbundet med Pyrukynd identificeret i kliniske studier med patienter med PK-mangel er anført i tabellen nedenfor.

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

**Tabel 3: Bivirkninger**

| Systemorganklasse                                       | Meget almindelig     | Almindelig                                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Psykiske forstyrrelser                                  | Insomni              |                                                                     |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Kvalme               |                                                                     |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |                      | Hedetur                                                             |
| Undersøgelser                                           | Nedsat østron (mænd) | Forhøjet testosteron i blodet (mænd)<br><br>Nedsat østradiol (mænd) |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Akut hæmolyse*

Pludselig afbrydelse eller seponering af Pyrukynd kan føre til akut hæmolyse (se pkt. 4.4). Se pkt. 4.2 for vejledning i at afbryde eller seponere behandlingen.

I et fase 2-studie oplevede 2 ud af 52 patienter (3,8 %) hæmolyse efter pludseligt ophør af Pyrukynd, herunder 1 alvorlig bivirkning med akut hæmolyse. Hos begge patienter, der fik en indledende dosis af Pyrukynd på 300 mg to gange dagligt, blev der observeret en hurtig og stor stigning i Hb i løbet af de første 3 ugers behandling. Dette blev efterfulgt af en pludselig seponering af Pyrukynd uden nedtrapning, hvilket førte til akut hæmolyse med anæmi. Patienter, som sprang over et par doser Pyrukynd senere i deres behandlingsforløb, eller hvis dosis blev nedtrappet, oplevede ikke hændelser med akut hæmolyse.

#### *Ændringer i niveauet af kønshormoner*

Mitapivat er en svag aromatase-hæmmer *in vitro*. I *ACTIVATE* oplevede 1 ud af 16 (6,3 %) mænd stigninger i testosteron til over de normale niveauer, og 2 ud af 16 (12,5 %) og 9 ud af 16 (56,3 %) mænd oplevede reduktion i hhv. østradiol og østron til under den nedre normalgrænse. I *ACTIVATE-T* oplevede 1 ud af 7 mænd (14,3 %) reduktion i østron til under den nedre normalgrænse. Disse ændringer i hormonniveauerne blev opretholdt i løbet af hele studieperioden. Hos patienter, der seponerede Pyrukynd ved slutningen af studiets centrale periode, var hormonændringerne reversible. Analyse af kønshormoner hos kvindelige patienter var begrænset som følge af forventede fysiologiske variationer i hormonniveauerne i løbet af den normale menstruationscyklus og de forskellige typer af hormonel kontraception, som patienterne anvendte.

#### *Insomni*

I *ACTIVATE* blev insomni rapporteret med en tilsvarende forekomst hos patienter, der fik Pyrukynd, og hos patienter, der fik placebo, og det blev rapporteret hos 6 ud af 27 (22,2 %) patienter i *ACTIVATE-T*. I et fase 2-studie oplevede 5 ud af 27 (18,5 %) patienter behandlet med 50 mg to gange dagligt og 16 ud af 25 (64 %) patienter behandlet med 300 mg to gange dagligt insomni i løbet af studiets centrale periode.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier af patienter med PK-mangel blev doser af mitapivat op til 300 mg to gange dagligt vurderet. Raske frivillige forsøgspersoner fik op til 2 500 mg som en enkeltdosis og 700 mg to gange dagligt i 14 dage. Én patient i et klinisk studie tog 150 mg to gange dagligt, en større dosis end den anbefalede dosis i det studie (50 mg to gange dagligt), og oplevede ikke nogen bivirkninger forbundet hermed.

Patienter, som fik en større dosis end den anbefalede maksimale dosis på 50 mg to gange dagligt i kliniske studier, rapporterede bivirkninger i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for mitapivat hos alle patienter.

I tilfælde af en overdosering skal patienterne behandles symptomatisk og have iværksat passende støtteforanstaltninger efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, ATC-kode: B06AX04

#### Virkningsmekanisme

Mitapivat er en pyruvatkinaseaktivator, som virker ved at binde direkte til pyruvatkinasetetrameren. Formen af røde blodlegemer med pyruvatkinase (PKR) er muteret ved PK-mangel, hvilket fører til nedsatte niveauer af adenosintrifosfat (ATP), forkortet levetid af de røde blodlegemer og kronisk hæmolyse. Mitapivat forbedrer energihomøostasen for de røde blodlegemer ved at øge PKR-aktiviteten.

#### Farmakodynamisk virkning

Hos raske frivillige forsøgspersoner blev der observeret fald i 2,3-difosfoglycerat og stigninger i ATP-koncentrationer efter dosering med mitapivat til steady-state. Ændringer af disse farmakodynamiske markører anses ikke for at være signifikante til vurdering af aktivitet hos personer med PK-mangel, som alene bør bero på kliniske parametre.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Pyrukynds virkning blev evalueret i 2 multinationale, kliniske fase 3-studier hos patienter med PK-mangel: *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*.

##### *Patienter med PK-mangel, som ikke fik regelmæssige transfusioner (ACTIVATE)*

Pyrukynds virkning blev undersøgt i et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (*ACTIVATE*) hos 80 voksne patienter med PK-mangel, som ikke regelmæssigt fik transfusioner, defineret som ikke at have fået mere end 4 transfusioner i en periode på 52 uger inden behandling og ingen transfusioner i en periode på 3 måneder inden behandling. Patienter blev inkluderet, hvis de havde en dokumenteret tilstedeværelse af mindst 2 mutante alleler i PKLR-genet, hvoraf mindst 1 var en missense-mutation, og en Hb-koncentration mindre end eller lig med 100 g/l. Patienter, der var homozygot for R479H-mutationen eller havde 2 non-missense-mutationer (uden tilstedeværelse af en anden missense-mutation) i PKLR-genet, blev ekskluderet, da

disse patienter ikke opnåede et Hb-respons (ændring fra baseline i Hb  $\geq 1,5$  g/dl ved  $> 50$  % af vurderingerne) i det dosisbestemmende fase 2-studie. Randomisering blev stratificeret ved gennemsnittet af Hb-koncentrationer ved screening ( $< 85$  vs.  $\geq 85$  g/l) og PKLR-genmutationskategori (missense/missense vs. missense/non-missense). Efter en dosistitreringsperiode med 2 på hinanden følgende trin med en stigning i dosisniveau op til 50 mg to gange dagligt fortsatte patienterne med en fast dosis af Pyrukynd i 12 uger.

Blandt de 80 patienter med PK-mangel blev 40 patienter randomiseret til Pyrukynd. 35 ud af 40 (87,5 %) af patienterne, der fik Pyrukynd, fik en optimeret dosis på 50 mg to gange dagligt efter dosistitreringsperioden. Den mediane behandlingsvarighed med Pyrukynd var 24,1 uger (interval 23,6 til 27,4 uger). I alt blev 30 (75 %) patienter eksponeret for Pyrukynd i  $> 24$  uger. Blandt de 80 randomiserede patienter var medianalderen 32,5 år (interval 18 til 78 år), og 40 % var mænd. Racen blev rapporteret hos 87,5 % af patienterne og inkluderede 75 % hvide, 10 % asiater, 1,3 % indfødte fra Hawaii/andre Stillehavsøer, og 1,3 % var andre racer.

Sygdomskaraktetika ved baseline er vist i tabel 4.

**Tabel 4: Sygdomskaraktetika ved baseline hos patienter med PK-mangel, som ikke fik regelmæssige transfusioner (*ACTIVATE*)**

| Sygdomskaraktetika ved baseline <sup>1</sup>   | I alt<br>N=80    |
|------------------------------------------------|------------------|
| <b>Hæmoglobin (g/l), n</b>                     | 80               |
| Median                                         | 85,08            |
| (min; maks)                                    | (64,0; 102,3)    |
| <b>PKLR-genotype, n (%)</b>                    |                  |
| Missense/missense                              | 55 (68,8)        |
| Missense/non-missense                          | 25 (31,3)        |
| <b>Retikulocyt (fraktion af 1), n</b>          | 80               |
| Median                                         | 0,4009           |
| (min; maks)                                    | (0,038; 0,827)   |
| <b>Indirekte bilirubin (µmol/l), n</b>         | 76               |
| Median                                         | 74,647           |
| (min; maks)                                    | (11,03; 294,7)   |
| <b>LDH (E/l), n</b>                            | 79               |
| Median                                         | 223,5            |
| (min; maks)                                    | (101,0; 1190,5)  |
| <b>Haptoglobin (g/l), n</b>                    | 80               |
| Median                                         | 0,030            |
| (min; maks)                                    | (0,03; 0,70)     |
| <b>Ferritin (µg/l), n</b>                      | 77               |
| Median                                         | 479,420          |
| (min; maks)                                    | (21,36; 5890,25) |
| <b>Femoral T-score-kategori ved DXA, n (%)</b> |                  |
| $\leq -2,5$                                    | 5 (6,3)          |
| $> -2,5$ - $< -1,0$                            | 36 (45,0)        |
| $\geq -1,0$                                    | 38 (47,5)        |
| Mangler                                        | 1 (1,3)          |
| <b>Tidligere splenektomi, n (%)</b>            | 58 (72,5)        |
| <b>Tidligere kolecystektomi, n (%)</b>         | 58 (72,5)        |
| <b>Tidligere kelationsbehandling, n (%)</b>    | 15 (18,8)        |

DXA: dobbelt røntgenabsorptiometri (dual-energy X-ray absorptiometry), LDH: lactatdehydrogenase.

<sup>1</sup> n er antallet af patienter uden manglende data.

Det primære endepunkt for Hb-responset blev defineret som en  $\geq 15$  g/l stigning i Hb-koncentration fra baseline, der blev opretholdt ved 2 eller flere planlagte vurderinger (uge 16, 20 og 24) i løbet af fastdosis-perioden uden transfusioner. Virkningsresultaterne er vist i tabel 5.

**Tabel 5: Virkningsresultater hos patienter med PK-mangel, som ikke fik regelmæssige transfusioner (ACTIVATE)**

|                                                              | <b>Pyrukynd<sup>1</sup></b><br><b>N=40</b> | <b>Placebo<sup>1</sup></b><br><b>N=40</b> | <b>Forskel<sup>1</sup></b>                                 |                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Primært endepunkt</b>                                     | <b>n (%)</b>                               | <b>n (%)</b>                              | <b>Justeret forskel<sup>2</sup></b><br><b>(95 % CI)</b>    | <b>p-værdi</b> |
| <b>Hb-respons</b>                                            | 16 (40 %)                                  | 0                                         | 39,3<br>(24,1; 54,6)                                       | < 0,0001       |
| <b>Sekundære endepunkter<sup>3</sup></b>                     | <b>LS-gennemsnit</b><br><b>(95 % CI)</b>   | <b>LS-gennemsnit</b><br><b>(95 % CI)</b>  | <b>LS-gennemsnit</b><br><b>forskel</b><br><b>(95 % CI)</b> | <b>p-værdi</b> |
| <b>Hæmoglobin (g/l)</b>                                      | 16,73<br>(12,60; 20,86)                    | -1,48<br>(-5,63; 2,67)                    | 18,21<br>(12,41; 24,01)                                    | < 0,0001       |
| <b>Indirekte bilirubin</b><br><b>(<math>\mu</math>mol/l)</b> | -21,16<br>(-29,59; -12,72)                 | 5,10<br>(-3,00; 13,21)                    | -26,26<br>(-37,82; -14,70)                                 | < 0,0001       |
| <b>Retikulyocytter</b><br><b>(fraktion af 1)</b>             | -0,0973<br>(-0,1252; -0,0694)              | 0,0038<br>(-0,0239; 0,0315)               | -0,1011<br>(-0,1391; -0,0632)                              | < 0,0001       |
| <b>LDH (E/l)</b>                                             | -91,99<br>(-124,47; -59,50)                | -21,18<br>(-53,30; 10,94)                 | -70,81<br>(-115,88; -25,74)                                | 0,0027         |
| <b>Haptoglobin (g/l)</b>                                     | 0,169<br>(0,088; 0,251)                    | 0,012<br>(-0,070; 0,094)                  | 0,158<br>(0,043; 0,273)                                    | 0,0079         |

CI: konfidensinterval, Hb: hæmoglobin, LDH: lactatdehydrogenase, LS: mindste kvadraters (least square).

<sup>1</sup> Alle p-værdier er 2-sidede.

<sup>2</sup> Forskel justeret for randomiserings-stratifikationsfaktorer.

<sup>3</sup> Sekundære endepunkter er den gennemsnitlige ændring fra baseline ved uge 16, 20 og 24 for Hb, indirekte bilirubin, retikulyocytter, LDH og haptoglobin.

I løbet af studiet fik 2 (5,0 %) af patienterne i Pyrukynd-armen og 7 (17,5 %) af patienterne i placeboarmen transfusioner.

15 ud af de 16 patienter med et Hb-respons i *ACTIVATE* fortsatte i et langvarigt forlængelsesstudie og kunne evalueres for opretholdelse af respons. 13 opretholdt stigningerne i Hb-koncentration fra baseline over tærskelværdien for respons på  $\geq 15$  g/l ved den sidste tilgængelige Hb-vurdering uden at have behov for nogen transfusioner. Den mediane varighed af responset for de 16 patienter med Hb-respons var 6,9 måneder (interval 3,3 til 18,4+ måneder).

#### *Patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner (ACTIVATE-T)*

Pyrukynds virkning blev undersøgt i et multinationalt, enkeltarmet klinisk studie (*ACTIVATE-T*) hos 27 voksne patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner. Patienter, som fik regelmæssige transfusioner, blev defineret som de patienter, som havde haft mindst 6 transfusionsepisoder samt transfusioner i anamnesen, der gennemsnitligt ikke fandt sted hyppigere end én gang hver 3. uge i løbet af en periode på 52 ugers, inden der blev indhentet informeret samtykke. Der var ingen begrænsninger på mængden af enheder af røde blodlegemer, som patienten havde fået i løbet af 52-ugers perioden, inden der blev indhentet informeret samtykke. Patienterne blev inkluderet, hvis de havde en dokumenteret tilstedeværelse af mindst 2 mutante alleler i PKLR-genet, hvoraf mindst 1 var en missense-mutation. Patienter, der var homozygote for R479H-mutationen eller havde 2 non-missense-mutationer (uden tilstedeværelsen af en anden missense-mutation) i PKLR-genet, blev ekskluderet, da disse patienter ikke opnåede et Hb-respons (ændring fra baseline i Hb  $\geq 1,5$  g/dl ved  $> 50$  % af vurderingerne) i det dosisbestemmende fase 2-studie. Efter en dosistitreringsperiode med 2 på hinanden følgende trin til en stigning i dosisniveau op til 50 mg to gange dagligt fortsatte patienterne med en fast dosis af Pyrukynd i 24 uger.

Blandt de 27 behandlede patienter var den mediane behandlingsvarighed med Pyrukynd 40,3 uger (interval 16,3 til 46,3 uger). I alt blev 20 (74,1 %) patienter eksponeret for Pyrukynd i > 40 uger. 25 ud af de 27 (92,6 %) patienter, der fik Pyrukynd, fik en optimeret dosis på 50 mg to gange dagligt efter dosistitreringsperioden. Medianalderen var 36 år (interval 18 til 68 år), og 25,9 % var mænd. Racen blev rapporteret hos 85,2 % af patienterne og omfattede 74,1 % hvide og 11,1 % asiater. Sygdomskarakteristika ved baseline er vist i tabel 6.

**Tabel 6: Sygdomskarakteristika ved baseline hos patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner (ACTIVATE-T)**

| Sygdomskarakteristika ved baseline <sup>1</sup>                                          | Pyrukynd<br>N=27  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Hæmoglobin (g/l), n</b>                                                               | 27                |
| Median                                                                                   | 91,0              |
| (min; maks)                                                                              | (74; 109)         |
| <b>PKLR-genotype, n (%)</b>                                                              |                   |
| Missense/missense                                                                        | 20 (74,1)         |
| Missense/non-missense                                                                    | 7 (25,9)          |
| <b>Ferritin (µg/l), n</b>                                                                | 18                |
| Median                                                                                   | 748,445           |
| (min; maks)                                                                              | (163,42; 5357,04) |
| <b>Transfusionsbyrde</b>                                                                 |                   |
| <b>Antal transfusionsepisoder standardiseret til 24 uger, n</b>                          | 27                |
| Median                                                                                   | 4,15              |
| (min; maks)                                                                              | (2,8; 7,8)        |
| <b>Antal enheder af røde blodlegemer ved transfusioner standardiseret til 24 uger, n</b> | 27                |
| Median                                                                                   | 6,92              |
| (min; maks)                                                                              | (2,8; 20,3)       |
| <b>Femoral T-score-kategori ved DXA, n (%)</b>                                           |                   |
| ≤ -2,5                                                                                   | 1 (3,7)           |
| > -2,5 - < -1,0                                                                          | 15 (55,6)         |
| ≥ -1,0                                                                                   | 10 (37,0)         |
| Mangler                                                                                  | 1 (3,7)           |
| <b>Tidligere splenektomi, n (%)</b>                                                      | 21 (77,8)         |
| <b>Tidligere kolecystektomi, n (%)</b>                                                   | 23 (85,2)         |
| <b>Tidligere kelationsbehandling, n (%)</b>                                              | 24 (88,9)         |

DXA: dobbelt røntgenabsorptiometri (dual-energy X-ray absorptiometry), RBC: røde blodlegemer.

<sup>1</sup> n er antallet af patienter uden manglende data.

Det primære endepunkt for transfusionsreduktionsrespons var defineret som ≥ 33 % reduktion i antallet af enheder af røde blodlegemer ved transfusioner i løbet af fastdosisperioden sammenlignet med den tidligere transfusionsbyrde standardiseret til 24 uger.

Virkningsresultaterne for patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner, er vist i tabel 7.

**Tabel 7: Virkningsresultater hos patienter med PK-mangel, som fik regelmæssige transfusioner (ACTIVATE-T)**

| Endepunkt                                                 | Pyrukynd<br>N=27 |
|-----------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Patienter med transfusionsreduktionsrespons, n (%)</b> | 10 (37,0)        |
| 95 % CI                                                   | (19,4; 57,6)     |

| Endepunkt                                                                       | Pyrukynd<br>N=27 |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Procent reduktion i enheder af røde blodlegemer fra baseline<sup>1</sup></b> |                  |
| ≥ 33 til < 50 %, n (%)                                                          | 1 (3,7)          |
| ≥ 50 %, n (%) <sup>2</sup>                                                      | 10 (37,0)        |
| <b>Patienter, som ikke fik transfusioner, n (%)</b>                             | 6 (22,2)         |
| 95 % CI                                                                         | (8,6; 42,3)      |

CI: konfidensinterval, RBC: røde blodlegemer.

<sup>1</sup> Beregnet som det totale antal enheder af røde blodlegemer ved transfusioner i de 52 uger inden indhentning af informeret samtykke, standardiseret til 24 uger.

<sup>2</sup> En patient med en ≥ 50 % reduktion i RBC-enheder fra baseline var en non-responder i analysen af det primære endepunkt (transfusionsreduktionsrespons), da de fik < 12 ugers behandling i fastdosisperioden.

Alle 6 (22,2 %) personer, som ikke fik transfusioner i *ACTIVATE-T*, forblev transfusionsfri i det langvarige forlængelsesstudie. Den mediane varighed af responset for de 6 patienter var 17,0 måneder (interval 11,5+ til 21,8+ måneder).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Pyrukynd i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af PK-mangel (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Ældre

Kliniske studier af Pyrukynd omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at bestemme om de responderede anderledes end yngre patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Mitapivats farmakokinetik er blevet karakteriseret hos raske voksne og hos patienter med PK-mangel. Mitapivat absorberes hurtigt, fordeles i udbredt grad og udviser lav clearance efter oral administration.

Autoinduktion af mitapivat-clearance var tydelig efter gentagen dosering.

Mitapivats farmakokinetik viste lav til moderat variabilitet hos raske voksne personer.

### Absorption

Mitapivat blev hurtigt absorberet efter enkelte og flere doser både hos raske personer og hos patienter med PK-mangel. Mediane T<sub>max</sub>-værdier ved steady-state var 0,5 til 1 time efter dosis over hele det undersøgte dosisinterval (5 mg til 700 mg to gange dagligt).

Den absolutte biotilgængelighed efter en enkeltdosis var ca. 73 %.

Mitapivat udviser pH-afhængig opløselighed. En høj opløselighed er observeret op til en pH på 5,5 med faldende opløselighed ved højere pH, hvilket kan reducere mitapivat-absorptionen.

### *Virkning af mad*

Efter administration af en enkeltdosis hos raske personer og et måltid med et højt fedtindhold (ca. 900 til 1 000 kalorier i alt, heraf 500 til 600 kalorier fra fedt, 250 kalorier fra kulhydrater og 150 kalorier fra protein) var der ingen ændring i AUC<sub>inf</sub>, mens C<sub>max</sub> for mitapivat var reduceret med 42 %.

Administration af Pyrukynd sammen med et måltid med et højt fedtindhold havde ingen klinisk betydelig virkning på mitapivats farmakokinetik.

## Fordeling

Mitapivat er i høj grad proteinbundet (97,7 %) i plasma med en lav fordeling til røde blodlegemer. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ( $V_z$ ) var 135 l.

## Biotransformation

*In vitro*-studier viste, at mitapivat primært metaboliseres af CYP3A4. Efter en enkelt oral dosis af 120 mg radioaktivt mærket mitapivat til raske personer var uændret mitapivat den primære komponent i kredsløbet.

### *In vitro-studier af lægemiddelinteraktion*

#### Metaboliseringsveje

Mitapivat inducerer CYP3A4 og kan også inducere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT1A1. Mitapivat kan hæmme CYP3A4.

#### Lægemiddeltransportørsystemer

Mitapivat er et substrat for P-gp og kan inducere og hæmme P-gp.

## Elimination

Mitapivat har en gennemsnitlig  $t_{1/2}$  i intervallet fra 16,2 til 79,3 timer efter administrationer af enkelte orale doser (5 til 2 500 mg) under fastende tilstande hos raske personer. Populationsfarmakokinetisk derived median CL/F ved steady-state var 11,5, 12,7 og 14,4 l/t for programmerne med hhv. 5 mg to gange dagligt, 20 mg to gange dagligt og 50 mg to gange dagligt.

Efter en enkelt oral administration af radioaktivt mærket mitapivat til raske personer var den totale genfinding af den administrerede radioaktive dosis 89,1 %, hvoraf 49,6 % var i urinen (2,6 % uændret), og 39,6 % var i fæces (mindre end 1 % uændret).

## Linearitet/non-linearitet

AUC og  $C_{max}$  for mitapivat steg dosisproportionalt over det klinisk relevante dosisinterval fra 5 til 50 mg to gange dagligt hos raske personer og hos patienter med PK-mangel.

## Specielle populationer

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydelige indvirkninger på mitapivats farmakokinetik baseret på alder, køn, race eller legemsvægt.

### *Ældre*

Der var 5 patienter i alderen 65 år og ældre, der fik mitapivat i de kliniske studier *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*. Der blev ikke observeret nogen forskelle i farmakokinetikken hos disse patienter sammenlignet med yngre patienter.

### *Nedsat leverfunktion*

Mitapivats farmakokinetik hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

### *Nedsat nyrefunktion*

Virkningen af nedsat nyrefunktion på mitapivats farmakokinetik blev vurderet som en del af de populationsfarmakokinetiske analyser. Der var 24 patienter med let (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR]  $\geq 60$  til  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og 4 med moderat (eGFR  $\geq 30$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nedsat nyrefunktion. AUC ved steady-state var sammenlignelig hos patienter med normal nyrefunktion og let nedsat nyrefunktion. Geometrisk gennemsnit for AUC ved steady-state fra et lille antal patienter med moderat nedsat nyrefunktion var højere end for patienter med

normal nyrefunktion, men inden for intervallet af AUC'er ved steady-state observeret for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Mitapivats farmakokinetik hos børn og unge patienter under 18 år er ikke blevet undersøgt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mitapivat var ikke karcinogent hos transgene rasH2-mus efter administration to gange dagligt i mindst 26 uger, op til den højeste totale daglige dosis på 500 mg/kg/dag hos hanmus (6,4 gange forskel fra human eksponering) og 250 mg/kg/dag hos hunmus (2,6 gange forskel fra human eksponering).

I rottekarcinogenicitetsstudiet af 2 års varighed blev der observeret proliferative og neoplastiske læsioner i leveren, thyreoidea, ovarierne og pankreas. Fundene i leveren og thyreoidea blev tilskrevet CYP-enzyminduktion og blev anset for at være specifikke for gnavere. I ovarierne blev der bemærket en øget forekomst og/eller sværhedsgrad af granulosa- og/eller luteal/granulosa-cellehyperplasi ved værdier for mitapivat  $AUC_{0-12t}$  på  $> 100$  gange intervallet observeret hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (maximum recommended human dose, MRHD) på 50 mg to gange dagligt. Godartet acinær hyperplasi og adenom i eksokrin pankreas blev observeret med en øget forekomst og/eller sværhedsgrad hos hanner fra alle dosisgrupper (30, 100 og 300 mg/kg/dag). Et niveau for ingen virkning (no-effect level) blev ikke bestemt. Forekomsten af fund i pankreas var kun uden for det historisk observerede interval i teststammen ved 300 mg/kg/dag (47 gange  $AUC_{0-12t}$  ved MRHD hos mennesker). Relevansen af fundene i pankreas for mennesker er ukendt.

Mitapivat var ikke mutagent i en *in vitro* bakteriel revers mutationsanalyse (Ames). Mitapivat var ikke klastogent i en *in vitro* human lymfocyt mikronukleusanalyse eller i en *in vivo* mikronukleusanalyse i rotte-knoglemarv.

I embryoføtale udviklingsstudier blev der observeret føtale bivirkninger ved  $AUC_{0-12t}$ -værdier, der var 63 gange (rotter) og 3,1 gange (kaniner)  $AUC_{0-12t}$ -værdien ved MRHD hos mennesker.

I et embryoføtalt toksicitetsstudie hos rotter blev oral administration af mitapivat forbundet med føtale bivirkninger, herunder en reduktion af det gennemsnitlige antal og kuldandelen af levedygtige fostre, lavere gennemsnitlige fostervægte og misdannelser eksternt og i bløddele og skelettet relateret til forsøgspræparatet. Niveaue for ingen bivirkninger hos moderdyret og fostre (no-observed adverse effect level, NOAEL) forekom ved en dosis på 50 mg/kg/dag (13 gange  $AUC_{0-12t}$  ved MRHD hos mennesker).

I et embryoføtalt toksicitetsstudie hos kaniner førte oral administration af mitapivat til en lavere gennemsnitlig legemsvægt af fostrene. Der blev ikke observeret nogen virkning på føtal morfologi. NOAEL hos moderdyret og fostre forekom ved en dosis på 60 mg/kg/dag (1,5 gange  $AUC_{0-12t}$  ved MRHD hos mennesker).

Hos rotter viste mitapivat sig at inducere perinatal mortalitet i forbindelse med lægemiddelinduceret dystoki/langvarig fødsel i både præ- og postnatale udviklingsstudier og toksicitetsstudier hos unge dyr ved doser på  $\geq 50$  mg/kg/dag ( $\geq 20$  gange  $AUC_{0-12t}$  ved MRHD hos mennesker).

I et studie af fertilitet og tidlig embryonal udvikling førte oral administration af mitapivat to gange dagligt ved doser op til 300 mg/kg/dag hos hanrotter og 200 mg/kg/dag hos hunrotter inden og under parring og fortsættende hos hunner igennem organogenesen ikke til nogen bivirkninger på fertiliteten hos hanner og hunner. Der blev observeret reversible fund relateret til reproduktionsorganerne hos hanner og hunner, hvilket blev anset for at være relateret til aromatase-hæmning. Hos hanner blev reversible mikroskopiske fund (degeneration af seminiferøse tubuli, spermatidretention, atypiske residuallegemer i testiklerne og en øget forekomst af celledetektion i epididymides), der korrelerede med unormale fund ved evaluering af sæden (nedsat sædmotilitet og -densitet, øget antal unormale sædceller), observeret ved  $AUC_{0-12t}$ -værdier, der var  $\geq 23$  gange eksponeringen ved MRHD hos

mennesker. Hos hunner blev der observeret et nedsat antal østrusstadier inden samliv ved AUC<sub>0-12t</sub>-værdier, der var 49 gange eksponeringen ved MRHD hos mennesker, og denne ændring forsvandt ved stop af dosering.

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos han- og hunrotter blev der observeret ændringer i reproduktionsorganer, som blev tilskrevet aromatasehæmning. Hos hanner blev der observeret en lavere vægt af sekundære kønskirtler og en højere vægt af testikler samt mikroskopiske fund i testiklerne og de sekundære kønskirtler ved AUC<sub>0-12t</sub>-værdier, der var  $\geq 4,7$  gange eksponeringen ved MRHD hos mennesker. Hos hunner forekom der en højere ovarievægt og lavere livmodervægt og mikroskopiske fund i ovarier og vagina ved AUC<sub>0-12t</sub>-værdier, der var 3,0 gange eksponeringen hos mennesker. Alle fundene var reversible.

I et toksikologistudie med unge dyr, der blev påbegyndt hos 7 dage gamle rotter, som blev behandlet op til kønsmodning, blev de fleste behandlingsrelaterede fund anset for at være relateret til aromatasehæmning. Hos hanner blev der observeret mikroskopiske fund i testiklerne fra det lave dosisniveau på 30 mg/kg/dag (1,5 gange AUC<sub>0-12t</sub> hos mennesker ved MRHD), og forsinket kønsmodning, unormale fund ved evaluering af sæden og parrings- og fertilitetsændringer blev observeret ved  $\geq 150$  mg/kg/dag ( $\geq 22$  gange AUC<sub>0-12t</sub> hos mennesker ved MRHD). Hos hunner blev der observeret ændringer i østruscyklus ved det høje dosisniveau på 200 mg/kg/dag (60 gange AUC<sub>0-12t</sub> hos mennesker ved MRHD). Alle evaluerbare reproduktionsændringer var reversible eller delvist reversible. En behandlingsrelateret reduktion og stigning i legemsvægten blev observeret hos hhv. hanner og hunner ved  $\geq 20$  gange AUC<sub>0-12t</sub> hos mennesker ved MRHD og var ikke reversibel hos hunner. Knogleændringer, herunder lavere knogledensitet og -masse, blev observeret ved  $\geq 1,5$  og  $\geq 20$  gange den humane eksponering hos hhv. hanner og hunner. Disse ændringer var helt reversible hos hunner. Hos hanner var de helt reversible ved 1,5 gange den humane eksponering og delvist reversible ved højere eksponeringsniveauer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
Mannitol (E421)  
Natriumstearylfumarat

#### Filmovertæk

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Lactosemonohydrat  
Triacetin  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

#### Prægeblæk

Shellac (E904)  
Sort jernoxid (E172)  
Ammoniumhydroxid (E527)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Mitapivat-tabletter leveres i PVC/PCTFE/Al blistermapper i æsker.

Dosistitrerings- og vedligeholdelsespakninger:

#### Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter

Æske indeholdende 56 filmovertukne tabletter i 4 blistermapper, der hver indeholder 14 filmovertukne tabletter.

#### Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter

Æske indeholdende 56 filmovertukne tabletter i 4 blistermapper, der hver indeholder 14 filmovertukne tabletter.

#### Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter

Æske indeholdende 56 filmovertukne tabletter i 4 blistermapper, der hver indeholder 14 filmovertukne tabletter.

Dosisnedtrapningspakninger:

#### Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter

Æske indeholdende 7 filmovertukne tabletter i en blistermappe.

#### Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter + Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter

Hver æske med 14 filmovertukne tabletter indeholder:

7 filmovertukne tabletter med Pyrukynd 20 mg

7 filmovertukne tabletter med Pyrukynd 5 mg

#### Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter + Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter

Hver æske med 14 filmovertukne tabletter indeholder:

7 filmovertukne tabletter med Pyrukynd 50 mg

7 filmovertukne tabletter med Pyrukynd 20 mg

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Storbritannien (Nordirland)

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE (pakning med 56 × 5 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/22/1662/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Pyrukynd 5 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BLISTERMAPPE (pakning med 56 × 5 mg filmovertrukne tabletter)**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

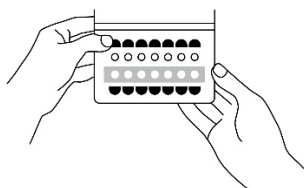
Filmovertrukket tablet  
14 filmovertrukne tabletter

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

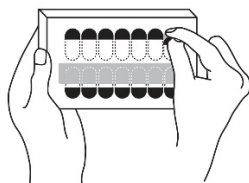
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

#### **SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN**

#### **1. TRYK med tommelfingeren**



#### **2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF**



3. Tryk tabletten gennem folien  
TRYK  
TRÆK AF



SØN  
MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>14.    GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|-----------------------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>15.    INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Pyrukynd 5 mg

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>17    ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|---------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE (nedtrapningspakning med 7 × 5 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver 5 mg filmoverttrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet  
7 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/22/1662/001

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Pyrukynd 5 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**BLISTERMAPPE** (nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 5 mg filmovertrukne tabletter, og nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmovertrukne tabletter)

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

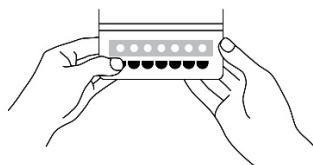
Filmovertrukket tablet  
7 filmovertrukne tabletter

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

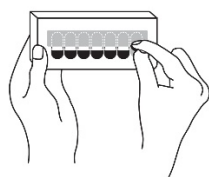
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

#### SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN

1. TRYK med tommelfingeren



2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF



3. Tryk tabletten gennem folien  
Én tablet dagligt

TRYK  
TRÆK AF

**Uge 1/Uge 2**

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

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/001 7 filmovertrukne tabletter (7 × 5 mg filmovertrukne tabletter)

EU/1/22/1662/003 14 filmovertrukne tabletter (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmovertrukne tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER (5 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg  
mitapivat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE (pakning med 56 × 20 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/22/1662/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Pyrukynd 20 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

### **BLISTERMAPPE (pakning med 56 × 20 mg filmovertrukne tabletter)**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

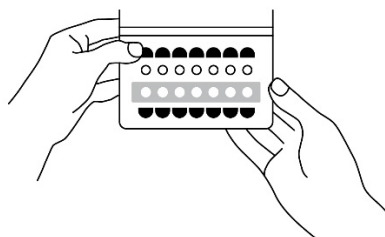
Filmovertrukket tablet  
14 filmovertrukne tabletter

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

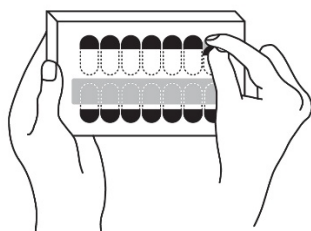
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

##### **SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN**

1. TRYK med tommelfingeren



2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF



3. Tryk tabletten gennem folien

TRYK

TRÆK AF



SØN  
MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE (nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmovertrukne tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg  
filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).  
Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertrukket tablet**

Hver pakning med 14 filmovertrukne tabletter indeholder:  
7 filmovertrukne tabletter med Pyrukynd 20 mg  
7 filmovertrukne tabletter med Pyrukynd 5 mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**BLISTERMAPPE** (nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmovertrukne tabletter, og nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmovertrukne tabletter)

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 20 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

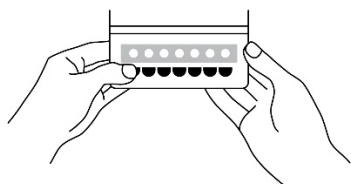
Filmovertrukket tablet  
7 filmovertrukne tabletter

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

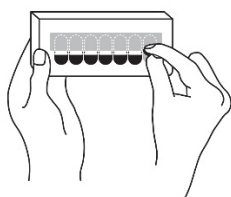
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

#### SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN

1. TRYK med tommelfingeren



2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF



3. Tryk tabletten gennem folien

En tablet dagligt

TRYK

TRÆK AF

**Uge 1/Uge 2**

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

Dag 8

Dag 9

Dag 10

Dag 11

Dag 12

Dag 13

Dag 14

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES<br/>UTILGÆNGELIGT FOR BØRN</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

Opbevares utilgængeligt for børn.

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER</b> |
|----------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>8. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b> |
|------------------------------------------|

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE<br/>ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/003 14 filmovertukne tabletter (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmovertukne tabletter)  
EU/1/22/1662/005 14 filmovertukne tabletter (7 × 20 mg + 7 × 50 mg filmovertukne tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (20 mg filmovertrukne tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg  
mitapivat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE (pakning med 56 × 50 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 50 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/22/1662/006

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Pyrukynd 50 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**BLISTERMAPPE (pakning med 56 × 50 mg filmovertrukne tabletter)**

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 50 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

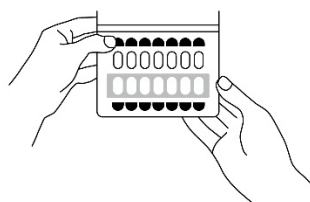
Filmovertrukket tablet  
14 filmovertrukne tabletter

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

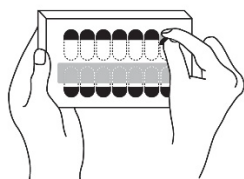
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN

1. TRYK med tommelfingeren



2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF



3. Tryk tabletten gennem folien  
TRYK  
TRÆK AF



SØN  
MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>14.    GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|-----------------------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>15.    INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Pyrukynd 50 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE (nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmovertrukne tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg  
filmovertrukne tabletter  
mitapivat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver 50 mg filmovertrukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).  
Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertrukket tablet**

Hver pakning med 14 filmovertrukne tabletter indeholder:  
7 filmovertrukne tabletter med Pyrukynd 50 mg  
7 filmovertrukne tabletter med Pyrukynd 20 mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/22/1662/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**BLISTERMAPPE (nedtrapningspakning, der indeholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmovertrukne tabletter)**

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 50 mg filmovertrukne tabletter  
mitapivat

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

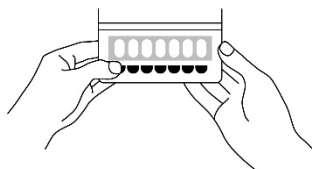
Filmovertrukket tablet  
7 filmovertrukne tabletter

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

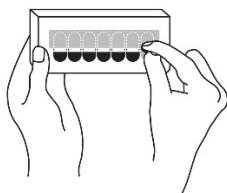
Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

#### SÅDAN ÅBNES BLISTERMAPPEN

1. TRYK med tommelfingeren



2. Vend pakningen om, TRÆK den løftede flig på bagsiden AF



3. Tryk tabletten gennem folien  
En tablet dagligt

TRYK  
TRÆK AF

**Uge 1**

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES<br/>UTILGÆNGELIGT FOR BØRN</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

Opbevares utilgængeligt for børn.

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER</b> |
|----------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>8. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b> |
|------------------------------------------|

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

|                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE<br/>ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/22/1662/005

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Pyrukynd 50 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER (50 mg filmovertrukne tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 50 mg  
mitapivat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Pyrukynd 5 mg fillovertrukne tabletter**  
**Pyrukynd 20 mg fillovertrukne tabletter**  
**Pyrukynd 50 mg fillovertrukne tabletter**  
mitapivat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pyrukynd
3. Sådan skal du tage Pyrukynd
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Pyrukynd indeholder det aktive stof mitapivat.

Pyrukynd anvendes til at behandle voksne med en arvelig tilstand, der kaldes pyruvatkinase-mangel. Patienter med pyruvatkinase-mangel har ændringer i et enzym i de røde blodlegemer, som kaldes pyruvatkinase. Dette medfører, at enzymet ikke virker korrekt, og fører til, at de røde blodlegemer bliver nedbrudt for hurtigt, en proces, der kaldes hæmolytisk anæmi.

Pyrukynd hjælper pyruvatkinase-enzymet med at virke bedre. Det øger energien i dine røde blodlegemer og forhindrer dem i at blive nedbrudt for hurtigt.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål om, hvordan Pyrukynd virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pyrukynd

##### Tag ikke Pyrukynd

- hvis du er allergisk over for mitapivat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pyrukynd (angivet i punkt 6).

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Pyrukynd.

Det er vigtigt, at du ikke pludselig holder op med at tage dette lægemiddel, da det kan føre til en forværring af din anæmi med pludselig nedbrydning af de røde blodlegemer (akut hæmolyse).

- Hvis du gerne vil holde op med at tage Pyrukynd, skal du først kontakte lægen.
- Din læge vil fortælle dig, hvordan du holder op med at tage dette lægemiddel – normalt ved gradvist at nedsætte dosen. Dette er for at forhindre bivirkninger forårsaget af en pludselig nedbrydning af de røde blodlegemer.

Se punkt 4 nedenunder for flere oplysninger om disse bivirkninger.

## Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Dette skyldes, at det er ukendt, om mitapivat er sikkert og effektivt for dem.

## Brug af anden medicin sammen med Pyrukynd

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Du skal især:

Altid fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler, da de kan øge risikoen for bivirkninger af Pyrukynd (såsom ikke at kunne sove), eller de kan forhindre, at Pyrukynd virker korrekt:

- visse lægemidler mod svampeinfektioner - såsom itraconazol
- visse lægemidler mod tuberkulose - såsom rifampicin
- visse lægemidler mod mavesår, halsbrand eller sure opstød - såsom famotidin

Altid fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler, da Pyrukynd kan forhindre, at disse lægemidler virker korrekt:

- visse beroligende lægemidler - såsom midazolam
- visse former for svangerskabsforebyggende midler (prævention), der indeholder hormoner - såsom ethinyløstradiol
- visse former for kemoterapi til kræftbehandling - såsom irinotecan, cyklofosfamid, paclitaxel
- visse lægemidler, der er en hjælp til at holde op med at ryge - såsom bupropion
- visse lægemidler mod mavesår, halsbrand eller sure opstød - såsom omeprazol
- visse lægemidler mod type 2-diabetes - såsom repaglinid
- visse blodfortyndende midler - såsom warfarin eller dabigatranetexilat
- visse lægemidler mod hjerteproblemer - såsom digoxin
- visse lægemidler til behandling af epilepsi - såsom carbamazepin, phenytoin, valproinsyre
- visse lægemidler, der bruges til kraftig smertelindring - såsom alfentanil
- visse lægemidler, der bruges til at forebygge organafstødning efter en organtransplantation – såsom ciclosporin, sirolimus, tacrolimus
- visse lægemidler, der bruges til at behandle en unormal hjerterytme – såsom quinidin
- visse lægemidler, der bruges til at behandle migræner - såsom ergotamin
- visse lægemidler, der bruges til at behandle kroniske smerter - såsom fentanyl
- visse lægemidler, der bruges til at kontrollere ufrivillige bevægelser eller lyde - såsom pimozid
- visse lægemidler, der bruges til at behandle eller forebygge udbrud af podagra – såsom colchicin

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

### Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du bør undgå at blive gravid under behandling med Pyrukynd.

- Dette skyldes, at det kan skade dit ufødte barn.
- Kontakt straks lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel.

### Amning

Hvis du planlægger at amme, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Dette skyldes, at det er ukendt, om lægemidlet udskilles i modermælk, eller hvad virkningen kan være på barnet.

### Fertilitet

Der kan muligvis være en påvirkning af evnen til at undfange et barn for både kvinder og mænd, mens de tager Pyrukynd. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få rådgivning, hvis du planlægger at få et barn.

## **Prævention til kvinder**

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Pyrukynd og i mindst 1 måned, efter du har taget din sidste dosis.

Mens du tager Pyrukynd, kan det være, at nogle graviditetsforebyggende lægemidler, der indeholder hormoner (såsom p-piller), ikke virker så godt som forventet, hvilket betyder, at du kan have risiko for at blive gravid. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om præventionsmetoder, der kan være de rette for dig, mens du bruger dette lægemiddel.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan have problemer med at sove (insomni) under behandlingen med Pyrukynd. Hvis du oplever dette, skal du være forsigtig, hvis du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

## **Pyrukynd indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Pyrukynd**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal der tages**

Den anbefalede startdosis af Pyrukynd er én 5 mg tablet, der tages to gange dagligt. Din læge kan gradvist øge dosis med et par ugers mellemrum baseret på resultaterne af dine blodprøver (hæmoglobinniveauer), og hvor godt din tilstand reagerer, op til maksimalt én 50 mg tablet, der tages to gange dagligt.

Du skal blive ved med at tage lægemidlet, medmindre lægen fortæller dig, at du skal holde op.

### Sådan tages lægemidlet

Pyrukynd tages via munden.

- Slug tabletten hel.
- Du kan tage den sammen med eller uden mad.
- Tabletterne må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.

### Ældre

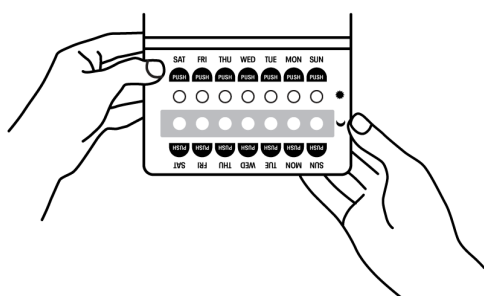
Pyrukynd er blevet anvendt hos et begrænset antal patienter i alderen 65 år og ældre. Der er ikke noget, der tyder på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne.

### Anvisninger i at åbne blisteren

De følgende billeder viser, hvordan du skal tage tabletten ud af blisteren.

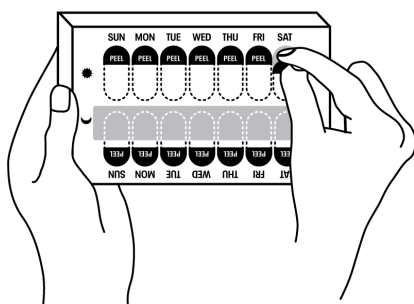
Find den korrekte blisterlomme, som er mærket med ugedagen og, hvis relevant, tidspunktet på dagen (morgen- eller aftendosis som vist på blisteren med sol- og månesymboler). På den relevante flig:

1. TRYK med tommelfingeren.



Figuren ovenfor viser indersiden af blistermappen.

2. Vend pakningen, og TRÆK den løftede flig på bagsiden AF.



Figuren ovenfor viser bagsiden af blistermappen.

3. Tryk tablet gennem folien.

### Hvis du har taget for meget Pyrukynd

Hvis du har taget for meget Pyrukynd, skal du straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue. Tag lægemiddelpakningen med dig, så du kan vise lægen, hvad du har taget.

### Hvis du har glemt at tage Pyrukynd

- Hvis der er gået 4 timer eller mindre, siden du skulle have taget din dosis, skal du tage den snarest muligt.
- Hvis der er gået mere end 4 timer, siden du skulle have taget din dosis, må du ikke tage en erstatningsdosis. Tag din næste dosis på det planlagte tidspunkt for din næste dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### Hvis du holder op med at tage Pyrukynd

Du må ikke pludselig holde op med at tage dette lægemiddel.

- Hvis du gerne vil holde op med at tage Pyrukynd, skal du først kontakte lægen.
- Din læge vil fortælle dig, hvordan du holder op med at tage dette lægemiddel – normalt ved gradvist at nedsætte dosen.

Dette er for at forhindre bivirkninger forårsaget af en pludselig nedbrydning af de røde blodlegemer. Se punkt 4 nedenfor for flere oplysninger om disse bivirkninger.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Søvnbesvær (insomni)
- Nedsatte niveauer af hormonet østron - kan observeres i blodprøver fra mænd
- Kvalme

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hedetur
- Forhøjede niveauer af hormonet testosteron – kan observeres i blodprøver fra mænd
- Nedsatte niveauer af hormonet østradiol – kan observeres i blodprøver fra mænd

### Bivirkninger, der kan forekomme, hvis du pludselig stopper med at tage Pyrukynd

Hvis du pludselig stopper med at tage Pyrukynd, kan symptomerne omfatte:

- udpræget træthed
- din hud og det hvide i øjnene bliver gul (gulsot)
- rygsmerter
- mørk urin.

Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer, efter du er holdt op med at tage dette lægemiddel.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, blistermappen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Pyrukynd indeholder:

Aktivt stof: mitapivat.

#### Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter

Øvrige indholdsstoffer:

- *Tabletterne*: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, mannitol (E421) og natriumstearyl fumarat.

- *Filmovertræk*: hypromellose (E464), titandioxid (E171), lactosemonohydrat, triacetin, indigo carmine aluminium lake (E132).

- *Prægeblæk*: shellac (E904), sort jernoxid (E172) og ammoniumhydroxid (E527).

Se punkt 2 "Pyrukynd indeholder lactose og natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Pyrukynd 5 mg filmovertrukne tabletter er runde, blå, filmovertrukne tabletter på ca. 5 mm i diameter med "M5" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

Pyrukynd 20 mg filmovertrukne tabletter er runde, blå, filmovertrukne tabletter på ca. 8 mm i diameter med "M20" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

Pyrukynd 50 mg filmovertrukne tabletter er aflange, blå, filmovertrukne tabletter på ca. 16 mm x 6,8 mm med "M50" præget med sort blæk på den ene side og uden prægning på den anden side.

#### Pakning til at starte og fortsætte behandlingen

Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter fås i 4 blistermapper, der hver indeholder 14 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter.

### Pakning til at nedsætte eller stoppe behandlingen

Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter fås også i blistermapper, der indeholder 7 filmovertukne tabletter.

Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter + Pyrukynd 5 mg filmovertukne tabletter fås i blistermapper, der indeholder 14 filmovertukne tabletter (7 filmovertukne tabletter af 20 mg + 7 filmovertukne tabletter af 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmovertukne tabletter + Pyrukynd 20 mg filmovertukne tabletter fås i blistermapper, der indeholder 14 filmovertukne tabletter (7 filmovertukne tabletter af 50 mg + 7 filmovertukne tabletter af 20 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Storbritannien (Nordirland)

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.