

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten
Pyrukynd 20 mg Filmtabletten
Pyrukynd 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 1,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 3,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Blaue, runde Filmtabletten von etwa 5 mm Durchmesser mit dem Aufdruck „M5“ in schwarzer Tinte auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der Rückseite.

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten

Blaue, runde Filmtabletten von etwa 8 mm Durchmesser mit dem Aufdruck „M20“ in schwarzer Tinte auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der Rückseite.

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten

Blaue, ovale Filmtabletten von etwa 16 mm x 6,8 mm Größe mit dem Aufdruck „M50“ in schwarzer Tinte auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der Rückseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pyrukynd wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Pyruvatkinase (PK)-Mangels (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oral zweimal täglich.

Zur allmählichen Anhebung des Hämoglobinwerts (Hb) und zur Erzielung einer maximalen Wirkung soll Pyrukynd mit aufeinanderfolgenden Dosen von 5 mg zweimal täglich, 20 mg zweimal täglich und 50 mg zweimal täglich titriert werden, wobei alle 4 Wochen sequenzielle Dosiserhöhungen erfolgen sollen (siehe Tabelle 1). Vor der Titration auf die nächste Dosisstufe sollen der Hb-Wert und der Transfusionsbedarf festgestellt werden, da manche Patienten auch mit einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oder 20 mg zweimal täglich normale Hb-Werte erreichen und diese beibehalten können. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 50 mg zweimal täglich.

Pyrukynd ist für eine Langzeittherapie vorgesehen. Pyrukynd soll abgesetzt werden, wenn unter Berücksichtigung aller Laborergebnisse und des klinischen Zustandes des Patienten mit der empfohlenen Höchstdosis keine Besserung der hämolytischen Anämie eintritt, es sei denn, es gibt eine andere Erklärung für das ausbleibende Ansprechen auf die Behandlung (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen).

Tabelle 1: Dosistitrations- und Erhaltungsschema

Dauer	Dosistitrations- und Erhaltungsschema
Tag 1 bis Woche 4	Alle Patienten: <ul style="list-style-type: none">• 5 mg zweimal täglich
Woche 5 bis Woche 8	Wenn der Hb-Wert unter dem Normalbereich liegt oder der Patient in den letzten 8 Wochen eine Transfusion benötigte: <ul style="list-style-type: none">• Erhöhung auf 20 mg zweimal täglich und Beibehaltung der Dosis für 4 Wochen. Wenn der Hb-Wert innerhalb des Normalbereichs liegt und der Patient in den letzten 8 Wochen keine Transfusion benötigte: <ul style="list-style-type: none">• Beibehaltung der Dosis von 5 mg zweimal täglich.
Woche 9 bis Woche 12	Wenn der Hb-Wert unter dem Normalbereich liegt oder der Patient in den letzten 8 Wochen eine Transfusion benötigte: <ul style="list-style-type: none">• Erhöhung der Dosis auf 50 mg zweimal täglich und anschließende Beibehaltung der Dosis. Wenn der Hb-Wert innerhalb des Normalbereichs liegt und der Patient in den letzten 8 Wochen keine Transfusion benötigte: <ul style="list-style-type: none">• Beibehaltung der aktuell angewendeten Dosis (5 mg zweimal täglich oder 20 mg zweimal täglich).
Erhaltungstherapie	Wenn der Hb-Wert sinkt, ist eine Auftitration der Dosis auf maximal 50 mg zweimal täglich nach dem oben genannten Schema in Erwägung zu ziehen.

Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung

Eine abrupte Unterbrechung oder ein abruptes Absetzen der Pyrukynd-Behandlung ist zu vermeiden, um das Risiko einer akuten Hämolyse auf ein Minimum zu begrenzen. Die Dosis soll allmählich

reduziert werden, sodass das Arzneimittel schrittweise über einen Zeitraum von 1-2 Wochen abgesetzt werden kann (siehe Tabelle 2). Die Patienten müssen auf Anzeichen für eine akute Hämolyse und eine Verschlechterung der Anämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 2: Dosisreduktionsschema

Aktuelle Dosis	Dosisreduktionsschema		
	Tag 1-7	Tag 8-14	Tag 15
5 mg zweimal täglich	5 mg einmal täglich	Absetzen der Behandlung	N/a
20 mg zweimal täglich	20 mg einmal täglich	5 mg einmal täglich	Absetzen der Behandlung
50 mg zweimal täglich	50 mg einmal täglich	20 mg einmal täglich	Absetzen der Behandlung

N/a: nicht anwendbar.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Pyrukynd versäumt wurde und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt nicht länger als 4 Stunden zurückliegt, soll die Dosis so bald wie möglich eingenommen werden. Liegt der Einnahmezeitpunkt einer versäumten Dosis länger als 4 Stunden zurück, darf keine Ersatzdosis eingenommen werden und der Patient soll mit der Einnahme bis zum nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt warten. Danach soll der Patient sein gewohntes Einnahmeschema fortsetzen.

Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

Wenn zur Beherrschung von unerwünschten Ereignissen und/oder aus Gründen der Verträglichkeit eine Dosisreduktion erforderlich ist, kann die Dosis auf die nächst niedrigere Dosisstufe von 20 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich reduziert werden.

Wenn ein Patient das Arzneimittel aufgrund eines unerwünschten Ereignisses absetzen muss, ist das Dosisreduktionsschema (Tabelle 2) zu befolgen. In Fällen, in denen das Risiko durch das unerwünschte Ereignis für den Patienten größer ist als das Risiko durch eine akute Hämolyse infolge des plötzlichen Absetzens des Arzneimittels, kann die Behandlung ohne Ausschleichen der Dosis beendet werden. Die Patienten müssen dann auf Anzeichen für eine akute Hämolyse und eine Verschlechterung der Anämie überwacht werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Bei älteren Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Zur Anwendung bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden keine Dosisänderungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pyrukynd bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es wurden präklinische Studien an juvenilen Tieren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Pyrukynd kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden, da derzeit keine Daten vorliegen, die für eine andere Art der Einnahme sprechen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Hämolyse

Nach einer abrupten Unterbrechung oder nach dem abrupten Absetzen der Behandlung mit Pyrukynd wurde eine akute Hämolyse mit anschließender Anämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine abrupte Unterbrechung oder ein abruptes Absetzen der Pyrukynd-Behandlung ist zu vermeiden. Anstelle eines plötzlichen Abbruchs der Behandlung wird eine allmähliche Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem plötzlichen Abbruch der Behandlung müssen die Patienten auf Anzeichen für eine akute Hämolyse und Anämie überwacht werden, zu denen u. a. folgende Anzeichen und Symptome gehören können: Gelbsucht, Sklerenikterus und dunkler Urin.

Wirksamkeit bei verschiedenen Mutationsarten

Die beiden klinischen Studien der Phase 3, *ACTIVATE* und *ACTIVATE-T*, schlossen Patienten aus, die homozygot für die R479H-Mutation waren oder 2 Non-Missense-Mutationen (ohne Vorliegen einer weiteren Missense-Mutation) im PKLR-Gen aufwiesen. Die klinische Studie der Phase 2 schloss 10 Patienten ein, die 2 Non-Missense-Mutationen (ohne Vorliegen einer anderen Missense-Mutation) im PKLR-Gen aufwiesen, sowie 5 Patienten, die homozygot für die R479H-Mutation waren. Bei Patienten mit diesen Mutationen ist die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Behandlung mit Pyrukynd geringer (siehe Abschnitt 5.1). Wenn kein klinischer Nutzen festzustellen ist, soll die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Hormonelle Kontrazeptiva

Mitapivat kann die systemische Exposition von hormonellen Kontrazeptiva, die sensitive Substrate von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) sind (z B. Ethinylestradiol), herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Gebärfähige Frauen sollen eine Beratung im Hinblick auf die Anwendung von zusätzlichen oder alternativen Verhütungsmethoden erhalten (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln und Mitapivat kann zu einem erhöhten Risiko für Insomnie oder zu Veränderungen der Wirksamkeit von Mitapivat oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Beginn oder Absetzen einer Behandlung mit Mitapivat oder mit anderen Arzneimitteln, die gleichzeitig mit Mitapivat verabreicht werden, sind mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu berücksichtigen.

Lactose

Pyrukynd enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mitapivat wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Mitapivat induziert CYP3A4 und kann auch CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase-1A1 (UGT1A1) induzieren. Mitapivat kann CYP3A4 hemmen. Mitapivat kann P-gp induzieren und hemmen (siehe Abschnitt 5.2).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Pyrukynd

CYP3A4-Inhibitoren

Die Wirkung von Itraconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Mitapivat wurde in einer Phase-1-Studie untersucht. Itraconazol erhöhte die AUC_{0-t} , AUC_{∞} und C_{max} von Mitapivat um das 4,7-, 4,9- bzw. 1,7-Fache. Erhöhte Mitapivat-Plasmaexpositionen können das Insomnie-Risiko erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren mit Pyrukynd ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Hemmers unvermeidlich ist, müssen die Patienten auf ein erhöhtes Insomnie-Risiko überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die Wirkung von Rifampicin (einem starken CYP3A4-Induktor) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Mitapivat wurde in einer Phase-1-Studie untersucht. Rifampicin senkte die AUC_{0-t} , AUC_{∞} und C_{max} von Mitapivat um 91 %, 91 % bzw. 77 %. Eine niedrigere Mitapivat-Exposition des Plasmas kann die Wirksamkeit von Pyrukynd herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Pyrukynd ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Induktors unvermeidlich ist, müssen die Patienten im Hinblick auf verringerte Wirksamkeit von Mitapivat überwacht werden.

Arzneimittel zur Reduktion der Magensäure

Die Löslichkeit von Mitapivat ist abhängig vom pH-Wert (siehe Abschnitt 5.2) und die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln zur Reduktion der Magensäurebildung (z. B. Famotidin) kann die Resorption von Mitapivat herabsetzen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens anheben, wurde nicht im Rahmen einer klinischen Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen untersucht. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln zur Reduktion der Magensäurebildung unvermeidlich ist, müssen die Patienten im Hinblick auf verringerte Wirksamkeit von Mitapivat überwacht werden.

Einfluss von Pyrukynd auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Mitapivat induziert CYP3A4 und ist möglicherweise auch ein Inhibitor dieses Enzyms (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam) kann die systemische Exposition dieser Arzneimittel verändern. Die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit Substraten dieses Enzyms wurde nicht im Rahmen einer klinischen Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen untersucht. Während der Behandlung mit Pyrukynd sind alternative Therapien in Betracht zu ziehen, bei denen es sich nicht um sensitive Substrate von CYP3A4 handelt (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit sensitiven CYP3A4-Substraten unvermeidlich ist, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden,

insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

Hormonelle Kontrazeptiva

Mitapivat kann die systemische Exposition von hormonellen Kontrazeptiva, die sensitive Substrate von CYP3A4 sind (z. B. Ethinylestradiol), verändern (siehe Abschnitt 4.4) und deren Wirksamkeit beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6).

UGT1A1-, CYP2B6- und CYP2C- Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Mitapivat UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren (siehe Abschnitt 5.2) und die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme (wie z. B. Irinotecan [UGT1A1]; Bupropion [CYP2B6]; Omeprazol [CYP2C19]; Repaglinid [CYP2C8]; Warfarin [CYP2C9]) verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit Substraten dieser Enzyme wurde nicht im Rahmen einer klinischen Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen untersucht. Während der Behandlung mit Pyrukynd sind alternative Therapien in Betracht zu ziehen, bei denen es sich nicht um Substrate von UGT1A1 oder sensitive Substrate von CYP2B6 oder CYP2C handelt (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, müssen die Patienten auf einen Verlust der therapeutischen Wirkung von Substraten dieser Enzyme überwacht werden, insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Irinotecan [UGT1A1]; Cyclophosphamid [CYP2B6]; Valproinsäure [CYP2C19]; Paclitaxel [CYP2C8]; Warfarin, Phenytoin [CYP2C9]).

P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Mitapivat P-gp induzieren und hemmen (siehe Abschnitt 5.2) und die systemische Exposition von Substraten dieses Transporters (z. B. Dabigatranetexilat) verändern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit Substraten von P-gp wurde nicht im Rahmen einer klinischen Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen untersucht. Während der Behandlung mit Pyrukynd sind alternative Therapien in Betracht zu ziehen, bei denen es sich nicht um P-gp-Substrate handelt (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Pyrukynd mit P-gp-Substraten unvermeidlich ist, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Colchicin, Digoxin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen es vermeiden, schwanger zu werden, während sie Pyrukynd erhalten.

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Pyrukynd und für mindestens 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis Verhütungsmaßnahmen anwenden. Mitapivat kann die systemische Exposition von hormonellen Kontrazeptiva, die sensitive Substrate von CYP3A4 sind, herabsetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es sollten zusätzliche oder alternative Verhütungsmethoden in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mitapivat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pyrukynd während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mitapivat und/oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Pyrukynd verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Mitapivat auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben reversible Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Mitapivat kann einen Einfluss auf die Empfängnisbereitschaft der Frau oder die Zeugungsfähigkeit des Mannes haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pyrukynd hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen, wenn sie während der Behandlung mit Pyrukynd an Insomnie leiden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Sicherheit von Pyrukynd basiert auf Erfahrungen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Patienten mit PK-Mangel, die keine regelmäßigen Transfusionen erhielten (*ACTIVATE*), und aus einer einarmigen klinischen Studie an erwachsenen Patienten mit PK-Mangel, die regelmäßige Transfusionen erhielten (*ACTIVATE-T*).

Die häufigste Nebenwirkung in beiden Studien war Insomnie (19,4 %), und die am häufigsten beobachteten Laborwertanomalien waren ein verminderter Östronspiegel (Männer) (43,5 %) und ein verminderter Östradiolspiegel (Männer) (8,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Pyrukynd, die in klinischen Studien bei Patienten mit PK-Mangel festgestellt wurden, sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Hitzewallung
Untersuchungen	Östron erniedrigt (Männer)	Testosteron im Blut erhöht (Männer)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
		Östradiol erniedrigt (Männer)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Hämolyse

Eine abrupte Unterbrechung oder ein abruptes Absetzen der Pyrukynd-Behandlung kann zu einer akuten Hämolyse führen (siehe Abschnitt 4.4). Für Hinweise, wie die Behandlung unterbrochen oder abgesetzt werden kann, siehe Abschnitt 4.2.

In einer Phase-2-Studie kam es bei 2 von 52 Patienten (3,8 %) nach dem plötzlichen Absetzen von Pyrukynd zu einer Hämolyse, darunter 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit einer akuten Hämolyse. Bei beiden Patienten, die eine Anfangsdosis Pyrukynd von 300 mg zweimal täglich erhielten, wurde in den ersten 3 Behandlungswochen ein schneller und starker Anstieg des Hb-Werts beobachtet. Daraufhin erfolgte ein plötzliches Absetzen von Pyrukynd ohne Ausschleichen der Dosis, was zu einer akuten Hämolyse mit Anämie führte. Bei Patienten, die im weiteren Verlauf der Behandlung einige Dosen Pyrukynd ausließen oder bei denen die Dosis allmählich reduziert wurde, trat keine akute Hämolyse auf.

Veränderungen der Sexualhormonspiegel

Mitapivat ist ein schwacher Aromatase-Inhibitor *in vitro*. In der *ACTIVATE*-Studie kam es bei 1 von 16 Männern (6,3 %) zu einem Testosteronanstieg auf Werte über dem Normalbereich und bei 2 von 16 (12,5 %) bzw. 9 von 16 Männern (56,3 %) zu einem Absinken der Östradiol- und Östron-Werte unter den unteren Normalwert. In der *ACTIVATE-T*-Studie kam es bei 1 von 7 Männern (14,3 %) zu einem Abfall des Östron-Werts unter den unteren Normalwert. Diese Veränderungen der Hormonspiegel blieben während des gesamten Studienzeitraums bestehen. Bei Patienten, die Pyrukynd am Ende des Kernzeitraums absetzten, waren die Hormonveränderungen reversibel. Die Auswertung der Sexualhormone bei weiblichen Patienten war durch physiologische Schwankungen der Hormonspiegel, die während des normalen Menstruationszyklus zu erwarten sind, und durch die verschiedenen Arten von hormonellen Kontrazeptiva, die von den Patientinnen angewendet wurden, eingeschränkt.

Insomnie

In der *ACTIVATE*-Studie wurde Insomnie von Patienten unter Pyrukynd und Patienten unter Placebo mit ähnlicher Häufigkeit gemeldet. In der *ACTIVATE-T*-Studie meldeten 6 von 27 Patienten (22,2 %) diese Nebenwirkung. In einer Phase-2-Studie trat Insomnie bei 5 von 27 Patienten (18,5 %), die mit 50 mg zweimal täglich behandelt wurden, und bei 16 von 25 Patienten (64 %), die mit 300 mg zweimal täglich behandelt wurden, während des Kernzeitraums auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien an Patienten mit PK-Mangel wurden Mitapivat-Dosen von bis zu 300 mg zweimal täglich untersucht. Gesunde freiwillige Probanden erhielten bis zu 2.500 mg als Einzeldosis und 700 mg zweimal täglich über 14 Tage. Ein Patient in einer klinischen Studie nahm zweimal täglich 150 mg ein; diese Dosis lag über der in dieser Studie empfohlenen Dosis (50 mg zweimal täglich) und es traten keine damit verbundenen unerwünschten Ereignisse auf.

Patienten, die in klinischen Studien eine höhere Dosis als die empfohlene Höchstdosis von 50 mg zweimal täglich erhielten, meldeten unerwünschte Ereignisse, die bei allen Patienten mit dem Sicherheitsprofil von Mitapivat übereinstimmten.

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch behandelt und bei Bedarf mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen versorgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, ATC-Code: B06AX04

Wirkmechanismus

Mitapivat ist ein Pyruvatkinase-Aktivator und entfaltet seine Wirkung durch direkte Bindung an das Pyruvatkinase-Tetramer. Bei PK-Mangel weist die Form der Pyruvatkinase in den Erythrozyten eine Mutation (PKR-Form) auf, die zu einem erniedrigten Adenosintriphosphat (ATP)-Spiegel, einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten und chronischer Hämolyse führt. Mitapivat verbessert das Energiegleichgewicht der Erythrozyten, indem es die PKR-Aktivität erhöht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei gesunden freiwilligen Probanden wurde nach der Behandlung mit Mitapivat bis zum Steady-State eine Abnahme der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration und eine Zunahme der ATP-Konzentration beobachtet. Veränderungen dieser pharmakodynamischen Marker werden nicht als signifikant für die Bewertung der Wirkung bei Patienten mit PK-Mangel angesehen, die sich ausschließlich auf klinische Parameter stützen sollte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Pyrukynd wurde in 2 multinationalen klinischen Phase-3-Studien an Patienten mit PK-Mangel untersucht: *ACTIVATE* und *ACTIVATE-T*.

Patienten mit PK-Mangel ohne regelmäßige Transfusionen (ACTIVATE)

Die Wirksamkeit von Pyrukynd wurde in einer multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (*ACTIVATE*) bei 80 erwachsenen Patienten mit PK-Mangel untersucht, die keine regelmäßigen Transfusionen erhielten, d. h. die in dem 52-wöchigen Zeitraum vor der Behandlung nicht mehr als 4 Transfusionen und in dem 3-monatigen Zeitraum vor der Behandlung keine Transfusionen erhalten hatten. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie nachweislich mindestens 2 mutierte Allele im PKLR-Gen aufwiesen, von denen mindestens eines eine Missense-Mutation war, und einen Hb-Wert von 100 g/l oder weniger hatten. Patienten, die homozygot für die R479H-Mutation waren oder 2 Non-Missense-Mutationen (ohne Vorliegen einer weiteren Missense-Mutation) im PKLR-Gen aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen, weil diese Patienten in der Phase-2-Dosisfindungsstudie kein Ansprechen des Hb-Werts (Veränderung des Hb-Wertes um $\geq 1,5$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert bei > 50 % der Auswertungen) zeigten. Die Randomisierung wurde nach den durchschnittlichen Hb-Werten beim Screening (< 85 vs. ≥ 85 g/l) und der PKLR-Genmutationskategorie (Missense/Missense vs. Missense/Non-Missense) stratifiziert. Nach einer Dosititrationsphase mit 2 aufeinanderfolgenden Schritten zur Erhöhung der Dosis auf bis zu 50 mg zweimal täglich erhielten die Patienten 12 Wochen lang eine Fixdosis Pyrukynd.

Von den 80 Patienten mit PK-Mangel wurden 40 Patienten auf eine Behandlung mit Pyrukynd randomisiert. Fünfunddreißig der 40 Patienten (87,5 %), die Pyrukynd erhielten, wurden nach dem Dosititrationszeitraum mit einer optimierten Dosis von 50 mg zweimal täglich behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung mit Pyrukynd betrug 24,1 Wochen (Bereich 23,6 bis 27,4 Wochen). Insgesamt wurden 30 (75 %) Patienten > 24 Wochen lang mit Pyrukynd behandelt. Bei den 80 randomisierten Patienten betrug das mediane Alter 32,5 Jahre (Spanne 18 bis 78 Jahre) und 40 % waren männlich. Angaben zur ethnischen Abstammung lagen bei 87,5 % der Patienten vor; davon

waren 75 % weißhütig, 10 % asiatisch, 1,3 % gebürtige Hawaiianer/Bewohner anderer Pazifikinseln und 1,3 % hatten eine andere ethnische Abstammung.

Die Ausgangsmerkmale der Erkrankung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ausgangsmerkmale der Erkrankung bei Patienten mit PK-Mangel ohne regelmäßige Transfusionen (ACTIVATE)

Ausgangsmerkmale der Erkrankung ¹	Insgesamt N=80
Hämoglobin (g/l), n	80
Median	85,08
(Min., Max.)	(64,0; 102,3)
PKLR-Genotyp, n (%)	
Missense/Missense	55 (68,8)
Missense/Non-Missense	25 (31,3)
Retikulozyt (Fraktion von 1), n	80
Median	0,4009
(Min., Max.)	(0,038; 0,827)
Indirektes Bilirubin (µmol/l), n	76
Median	74,647
(Min., Max.)	(11,03; 294,7)
LDH (E/l), n	79
Median	223,5
(Min., Max.)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobin (g/l), n	80
Median	0,030
(Min., Max.)	(0,03; 0,70)
Ferritin (µg/l), n	77
Median	479,420
(Min., Max.)	(21,36; 5890,25)
T-Score-Kategorie des Femurs der DXA, n(%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Fehlt	1 (1,3)
Vorgeschichte mit Splenektomie, n (%)	58 (72,5)
Vorgeschichte mit Cholezystektomie, n (%)	58 (72,5)
Vorausgegangene Chelattherapie, n(%)	15 (18,8)

DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie, LDH: Laktatdehydrogenase.

¹ n ist die Anzahl von Patienten, für die keine Daten fehlen.

Der primäre Endpunkt, nämlich das Ansprechen des Hb, war definiert als ein Anstieg des Hb-Werts um ≥ 15 g/l gegenüber dem Ausgangswert, der bei 2 oder mehr planmäßigen Untersuchungen (Woche 16, 20 und 24) während des Fixdosis-Zeitraums ohne Transfusionen aufrechterhalten wurde. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit PK-Mangel, die keine regelmäßigen Transfusionen erhielten (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N=40	Placebo¹ N=40	Differenz¹	
Primärer Endpunkt	n (%)	n (%)	Angepasste Differenz² (95 %-KI)	p-Wert
Ansprechen des Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	<0,0001
Sekundäre Endpunkte³	LS-Mittelwert 95 %-KI	LS-Mittelwert 95 %-KI	LS-Mittelwert-Differenz 95 %-KI	p-Wert
Hämoglobin (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Indirektes Bilirubin (µmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikulozyten (Fraktion von 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (E/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

KI: Konfidenzintervall, Hb: Hämoglobin, LDH: Laktatdehydrogenase, LS: kleinstes Quadrat.

¹ Alle p-Werte sind 2-seitig.

² Differenz angepasst nach Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung.

³ Sekundäre Endpunkte sind die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Hb-Wert, indirektem Bilirubin, Retikulozyten, LDH und Haptoglobin in Woche 16, 20 und 24.

Während der Studie erhielten 2 Patienten (5,0 %) im Pyrukynd-Arm und 7 Patienten (17,5 %) im Placebo-Arm Transfusionen.

Fünfzehn der 16 Patienten, die in der *ACTIVATE*-Studie ein Ansprechen des Hb-Werts zeigten, wurden in einer Langzeitverlängerungsstudie weiterbehandelt und konnten im Hinblick auf die Erhaltung des Ansprechens untersucht werden. Bei dreizehn Patienten blieb der Hb-Wert im Vergleich zum Ausgangswert über der Ansprechschwelle von ≥ 15 g/l bei der letzten verfügbaren Hb-Messung, ohne dass Transfusionen erforderlich waren. Die mediane Dauer des Ansprechens bei den 16 Patienten mit ansprechendem Hb-Wert betrug 6,9 Monate (Bereich 3,3 bis 18,4+ Monate).

Patienten mit PK-Mangel, die regelmäßige Transfusionen erhielten (ACTIVATE-T)

Die Wirksamkeit von Pyrukynd wurde in einer multinationalen, einarmigen klinischen Studie (*ACTIVATE-T*) bei 27 erwachsenen Patienten mit PK-Mangel untersucht, die regelmäßige Transfusionen erhielten. Patienten, die regelmäßig Transfusionen erhielten, waren definiert als Patienten mit mindestens 6 Transfusionen und einer Transfusionsanamnese, die zeigte, dass Transfusionen während des 52-wöchigen Zeitraums vor Einholung der Einwilligungserklärung im Durchschnitt nicht häufiger als einmal alle 3 Wochen erfolgten. Für die Anzahl der Erythrozyteneinheiten, die während des 52-wöchigen Zeitraums vor Einholung der Einwilligungserklärung gegeben wurden, bestanden keine Einschränkungen. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie nachweislich mindestens 2 mutierte Allele im PKLR-Gen aufwiesen, von denen mindestens eines eine Missense-Mutation war. Patienten, die homozygot für die R479H-Mutation waren, oder 2 Non-Missense-Mutationen (ohne Vorliegen einer weiteren Missense-Mutation) im PKLR-Gen aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen, weil diese Patienten in der Phase-2-Dosisfindungsstudie kein Ansprechen des Hb-Werts (Veränderung des Hb-Wertes um $\geq 1,5$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert bei > 50 % der Auswertungen) zeigten. Nach einer Dosititrationsphase mit 2 aufeinanderfolgenden Schritten zur Erhöhung der Dosis auf bis zu 50 mg zweimal täglich erhielten die Patienten 24 Wochen lang eine Fixdosis Pyrukynd.

Bei den 27 behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung mit Pyrukynd 40,3 Wochen (Bereich 16,3 bis 46,3 Wochen). Insgesamt wurden 20 Patienten (74,1 %) > 40 Wochen lang mit Pyrukynd behandelt. Fünfundzwanzig der 27 Patienten (92,6 %), die Pyrukynd erhielten, wurden nach dem Dosistiturationszeitraum mit einer optimierten Dosis von 50 mg zweimal täglich behandelt. Das mediane Alter betrug 36 Jahre (Spanne 18 bis 68 Jahre) und 25,9 % der Patienten waren männlich. Angaben zur ethnischen Abstammung lagen bei 85,2 % der Patienten vor; davon waren 74,1 % weißhäutig und 11,1 % asiatisch. Die Ausgangsmerkmale der Erkrankung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Ausgangsmerkmale der Erkrankung bei Patienten mit PK-Mangel und regelmäßigen Transfusionen (ACTIVATE-T)

Ausgangsmerkmale der Erkrankung¹	Pyrukynd N=27
Hämoglobin (g/l), n	27
Median	91,0
(Min., Max.)	(74; 109)
PKLR-Genotyp, n (%)	
Missense/Missense	20 (74,1)
Missense/Non-Missense	7 (25,9)
Ferritin (µg/l), n	18
Median	748,445
(Min., Max.)	(163,42; 5357,04)
Transfusionslast	
Anzahl der Transfusionen, standardisiert für 24 Wochen, n	27
Median	4,15
(Min., Max.)	(2,8; 7,8)
Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten, standardisiert für 24 Wochen, n	27
Median	6,92
(Min., Max.)	(2,8; 20,3)
T-Score-Kategorie des Femurs der DXA, n(%)	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
Fehlt	1 (3,7)
Vorgeschichte mit Splenektomie, n (%)	21 (77,8)
Vorgeschichte mit Cholezystektomie, n (%)	23 (85,2)
Vorausgegangene Chelattherapie, n(%)	24 (88,9)

DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie

¹ n ist die Anzahl von Patienten, für die keine Daten fehlen.

Der primäre Endpunkt, nämlich das anhand der Reduktion der Transfusionen ermittelte Ansprechen, war definiert als eine ≥ 33 %ige Reduktion der Anzahl der Erythrozyteneinheiten, die während des Fixdosis-Zeitraums transfundiert wurden, im Vergleich zu der für 24 Wochen standardisierten Transfusionslast in der Vergangenheit.

Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit PK-Mangel, die regelmäßige Transfusionen erhielten, sind die Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit PK-Mangel, die regelmäßige Transfusionen erhielten (ACTIVATE-T)

Endpunkt	Pyrukynd N=27
Patienten mit anhand der Reduktion der Transfusionen ermitteltem Ansprechen, n (%) 95 %-KI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Prozentuale Reduktion der Erythrozyteneinheiten gegenüber dem Ausgangswert¹ ≥ 33 bis < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Patienten ohne Transfusionen, n (%) 95 %-KI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

KI: Konfidenzintervall

¹ Berechnet als Gesamtzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten in den 52 Wochen vor Einholung der Einwilligungserklärung, standardisiert für 24 Wochen.

² Ein Patient mit einer Reduktion der Erythrozyteneinheiten um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert wurde in der Analyse des primären Endpunkts (anhand der Reduktion der Transfusionen ermitteltes Ansprechen) als Non-Responder eingestuft, da er in der Fixdosis-Phase < 12 Wochen behandelt wurde.

Alle 6 Patienten (22,2 %), die in der Studie *ACTIVATE-T* keine Transfusionen benötigten, blieben auch in einer Langzeit-Erweiterungsstudie transfusionsfrei. Die mediane Dauer des Ansprechens bei den 6 Patienten betrug 17,0 Monate (Bereich 11,5+ bis 21,8+ Monate).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pyrukynd eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von PK-Mangel gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit Pyrukynd schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob sie anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Mitapivat wurde bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit PK-Mangel beschrieben. Mitapivat wird schnell resorbiert, unterliegt einer umfangreichen Verteilung und zeigt nach oraler Anwendung eine geringe Clearance.

Die Autoinduktion der Mitapivat-Clearance wurde bei wiederholter Anwendung deutlich.

Die Pharmakokinetik von Mitapivat zeigte bei gesunden erwachsenen Probanden eine geringe bis mittlere Variabilität.

Resorption

Mitapivat wurde sowohl nach Einmalgabe als auch nach Mehrfachgabe bei gesunden Probanden und Patienten mit PK-Mangel schnell resorbiert. Die medianen T_{max} -Werte im Steady-State wurden über den gesamten untersuchten Dosisbereich (5 mg bis 700 mg zweimal täglich) 0,5 bis 1 Stunde nach Einnahme erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Einmalgabe betrug etwa 73 %.

Die Löslichkeit von Mitapivat ist abhängig vom pH-Wert. Eine hohe Löslichkeit wird bis zu einem pH-Wert von 5,5 beobachtet, wobei die Löslichkeit bei höheren pH-Werten abnimmt, was die Resorption von Mitapivat verringern kann.

Einfluss von Nahrung

Nach Anwendung einer Einzeldosis bei gesunden Probanden nach dem Verzehr einer fettreichen Mahlzeit (insgesamt etwa 900 bis 1.000 Kalorien, davon 500 bis 600 Kalorien aus Fett, 250 Kalorien aus Kohlenhydraten und 150 Kalorien aus Eiweiß) zeigte sich keine Veränderung der AUC_{inf} , während die C_{max} von Mitapivat um 42 % abnahm. Die Anwendung von Pyrukynd zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Mitapivat.

Verteilung

Mitapivat bindet stark an Plasmaproteine (zu 97,7 %) und erreicht nur eine geringe Verteilung in den Erythrozyten. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_z) betrug 135 l.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Mitapivat vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert wird. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 120 mg radioaktiv markiertem Mitapivat an gesunde Probanden war unverändertes Mitapivat die wichtigste zirkulierende Komponente.

In-vitro-Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen

Stoffwechselwege

Mitapivat induziert CYP3A4 und kann auch CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGT1A1 induzieren. Mitapivat kann CYP3A4 hemmen.

Arzneimitteltransportersysteme

Mitapivat ist ein Substrat von P-gp und kann P-gp induzieren und hemmen.

Elimination

Mitapivat hat bei gesunden Probanden unter Nüchternbedingungen eine mittlere $t_{1/2}$ von 16,2 bis 79,3 Stunden nach einmaliger oraler Anwendung (5 bis 2.500 mg). Die aus der Populationspharmakokinetik abgeleitete mediane CL/F im Steady-State betrug 11,5, 12,7 und 14,4 l/h für die Dosierungen 5 mg zweimal täglich, 20 mg zweimal täglich bzw. 50 mg zweimal täglich.

Nach einer oralen Einmalgabe von radioaktiv markiertem Mitapivat an gesunde Probanden wurden insgesamt 89,1 % der radioaktiven Dosis wiedergefunden und zwar 49,6 % im Urin (davon 2,6 % unverändert) und 39,6 % in den Fäzes (davon weniger als 1 % unverändert).

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und C_{max} von Mitapivat zeigten über den klinisch relevanten Dosisbereich von 5 bis 50 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden und bei Patienten mit PK-Mangel einen dosisproportionalen Anstieg.

Spezielle Patientengruppen

Im Hinblick auf Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung oder Körpergewicht wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Mitapivat beobachtet.

Ältere Patienten

An den klinischen Studien *ACTIVATE* und *ACTIVATE-T* nahmen 5 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter teil, die Mitapivat erhielten. Bei diesen Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet.

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Mitapivat bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mitapivat wurde im Rahmen von populationspharmakokinetischen Analysen untersucht. Es gab 24 Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) und 4 mit mittelschwerer (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung. Die AUC im Steady State war bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter Nierenfunktionsstörung ähnlich. Der geometrische Mittelwert der AUC im Steady State der kleinen Anzahl von Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, lag aber noch innerhalb des Bereichs der Steady-State-AUCs, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Mitapivat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mitapivat war bei transgenen rasH2-Mäusen nicht karzinogen, wenn es über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen zweimal täglich bis zur höchsten täglichen Gesamtdosis von 500 mg/kg/Tag bei männlichen Mäusen (6,4-facher Unterschied zur menschlichen Exposition) und 250 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen (2,6-facher Unterschied zur menschlichen Exposition) verabreicht wurde.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden proliferative und neoplastische Läsionen in Leber, Schilddrüse, Eierstöcken und Pankreas beobachtet. Die Leber- und Schilddrüsenbefunde wurden auf die Induktion von CYP-Enzymen zurückgeführt und als spezifisch für Nagetiere angesehen. In den Eierstöcken wurde eine erhöhte Inzidenz und/oder ein höherer Schweregrad von Granulosa- und/oder Luteal-/Granulosazell-Hyperplasien bei AUC_{0-12h}-Werten von Mitapivat festgestellt, die > 100 -fach über dem Bereich lagen, der beim Menschen bei der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD, *maximum recommended human dose*) von 50 mg zweimal täglich beobachtet wurde. Eine gutartige Azinushyperplasie und ein gutartiges Azinusadenom des exokrinen Pankreas wurden bei männlichen Tieren in allen Dosisgruppen (30, 100 und 300 mg/kg/Tag) mit einer erhöhten Inzidenz und/oder einem höheren Schweregrad beobachtet: ein No-Effect-Level wurde nicht ermittelt. Die Inzidenz der Pankreasbefunde lag nur bei der Dosierung von 300 mg/kg/Tag (dem 47-Fachen des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) außerhalb des in der Vergangenheit bei dem Teststamm beobachteten Bereichs. Die Relevanz der Pankreasbefunde für den Menschen ist nicht bekannt.

In einem bakteriellen *In-vitro*-Rückmutationstest (Ames-Test) war Mitapivat nicht mutagen. Mitapivat erwies sich weder in einem *In-vitro*-Mikronukleustest an menschlichen Lymphozyten noch in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmark von Ratten als klastogen.

In Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung wurden bei AUC_{0-12h}-Werten, die 63-fach (Ratten) bzw. 3,1-fach (Kaninchen) über dem mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Wert beim Menschen lagen, unerwünschte fetale Ereignisse beobachtet.

In einer Studie zur embryonalen und fetalen Toxizität bei Ratten war die orale Anwendung von Mitapivat mit unerwünschten fetalen Ereignissen assoziiert, darunter ein Rückgang der

durchschnittlichen Anzahl und des Wurfanteils von lebensfähigen Feten, ein geringeres durchschnittliches Gewicht der Feten sowie mit dem Prüfpräparat zusammenhängende äußerliche Missbildungen, Weichteil- und Skelettmissbildungen. Der NOAEL-Wert (*no-observed adverse effect level*) wurde bei den Muttertieren und Feten bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag (dem 13-Fachen des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) erreicht.

In einer Studie zur embryonalen und fetalen Toxizität bei Kaninchen führte die orale Anwendung von Mitapivat zu einem geringeren durchschnittlichen Körpergewicht der Feten. Es wurden keine Wirkungen auf die Morphologie des Feten beobachtet. Der NOAEL-Wert (*no-observed adverse effect level*) wurde bei den Muttertieren und Feten bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (dem 1,5-Fachen des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) erreicht.

Bei Ratten wurde gezeigt, dass Mitapivat sowohl in den Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung als auch in den Studien zur Toxizität bei juvenilen Tieren in Dosen ≥ 50 mg/kg/Tag (das ≥ 20 -Fache des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) eine perinatale Mortalität in Verbindung mit medikamenteninduzierter Dystokie/verlängertem Geburtsvorgang auslöst.

In einer Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung führte die orale Gabe von Mitapivat zweimal täglich in einer Dosierung von bis zu 300 mg/kg/Tag bei männlichen Ratten und bis zu 200 mg/kg/Tag bei weiblichen Ratten vor und während der Paarung und bei den weiblichen Tieren während der Organogenese zu keinen nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren. Es wurden reversible Befunde im Zusammenhang mit den Fortpflanzungsorganen von männlichen und weiblichen Tieren beobachtet, die mit der Aromatasehemmung in Verbindung gebracht wurden. Bei männlichen Tieren wurden reversible mikroskopische Befunde (Degeneration der Hodenkanälchen, Spermatidenretention, atypische Restkörperchen in den Hoden und vermehrtes Auftreten von Zelltrümmern in den Nebenhoden) beobachtet, die mit abnormalen Spermienbefunden (verringerte Spermienmotilität und -dichte, erhöhte Anzahl abnormaler Spermien) bei AUC_{0-12h}-Werten von ≥ 23 -fach über der Exposition beim Menschen unter der MRHD korrelierten. Bei weiblichen Tieren wurde eine verringerte Anzahl von Brunstphasen vor der Kohabitation bei AUC_{0-12h}-Werten beobachtet, die das 49-Fache der Exposition beim Menschen unter der MRHD betrug. Diese Veränderung verschwand nach dem Absetzen der Behandlung.

In Studien zur Toxizität bei Mehrfachgabe an männlichen und weiblichen Ratten wurden Veränderungen der Fortpflanzungsorgane beobachtet, die auf eine Aromatasehemmung zurückzuführen waren. Bei männlichen Tieren wurden bei AUC_{0-12h}-Werten \geq dem 4,7-Fachen der Exposition beim Menschen unter der MRHD geringere Gewichte der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und höhere Hodengewichte sowie mikroskopische Befunde in den Hoden und den akzessorischen Geschlechtsdrüsen festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden bei AUC_{0-12h}-Werten, die dem 3,0-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen, ein höheres Gewicht der Eierstöcke und ein geringeres Gewicht der Gebärmutter festgestellt sowie mikroskopische Befunde in den Eierstöcken und in der Vagina erhoben. Alle Befunde waren reversibel.

In einer Studie zur Toxikologie bei juvenilen Tieren an 7 Tage alten Ratten, die bis zur Geschlechtsreife behandelt wurden, wurden die meisten behandlungsbedingten Befunde mit der Aromatasehemmung in Verbindung gebracht. Bei männlichen Tieren wurden ab der niedrigen Dosis von 30 mg/kg/Tag (das 1,5-Fache des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) mikroskopische Befunde in den Hoden sowie bei ≥ 150 mg/kg/Tag (das ≥ 22 -Fache des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) eine verzögerte Geschlechtsreife, abnormale Spermienbefunde und Veränderungen beim Paarungsverhalten und der Fruchtbarkeit beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden unter der hohen Dosis von 200 mg/kg/Tag (das 60-Fache des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen) Veränderungen des Östruszyklus beobachtet. Alle auswertbaren Veränderungen des Fortpflanzungssystems waren reversibel oder teilweise reversibel. Eine behandlungsbedingte Abnahme bzw. Zunahme des Körpergewichts wurde bei männlichen und weiblichen Tieren beim ≥ 20 -Fachen des mit der MRHD erzielten AUC_{0-12h}-Werts beim Menschen beobachtet, die bei den weiblichen Tieren nicht reversibel war. Bei männlichen und weiblichen Tieren wurden Knochenveränderungen, einschließlich einer geringeren Knochendichte und -masse, bei einem

≥ 1,5- bzw. ≥ 20-Fachen der Exposition beim Menschen beobachtet. Diese Veränderungen waren bei den weiblichen Tieren vollständig reversibel. Bei den männlichen Tieren waren sie beim 1,5-Fachen der Exposition beim Menschen vollständig reversibel und bei höheren Expositionen teilweise reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Drucktinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Ammoniak-Lösung (E527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mitapivat-Tabletten werden in PVC/PCTFE/Al-Blisterkarten in Umkartons geliefert.

Dosistitrations- und Erhaltungstherapie-Packungen:

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Umkarton mit 56 Filmtabletten in 4 Blisterkarten mit jeweils 14 Filmtabletten.

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten

Umkarton mit 56 Filmtabletten in 4 Blisterkarten mit jeweils 14 Filmtabletten.

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten

Umkarton mit 56 Filmtabletten in 4 Blisterkarten mit jeweils 14 Filmtabletten.

Dosisreduktions-Packung:

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Umkarton mit 7 Filmtabletten in einer Blisterkarte.

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten + Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton mit 14 Filmtabletten enthält:

7 Filmtabletten Pyrukynd 20 mg

7 Filmtabletten Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten + Pyrukynd 20 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton mit 14 Filmtabletten enthält:

7 Filmtabletten Pyrukynd 50 mg

7 Filmtabletten Pyrukynd 20 mg

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/001

EU/1/22/1662/002

EU/1/22/1662/003

EU/1/22/1662/004

EU/1/22/1662/005

EU/1/22/1662/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Packung zu 56 × 5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Packung zu 56 × 5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

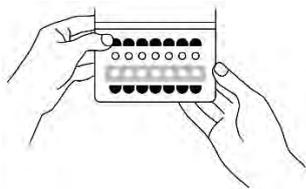
Filmtablette
14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

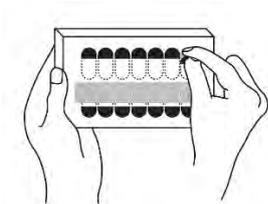
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.

DRÜCKEN
ABZIEHEN



So
Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Dosisreduktionspackung 7 × 5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Dosisreduktionspackung mit 7 × 5 mg Filmtabletten und Dosisreduktionspackung mit 7 × 20 mg und 7 × 5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

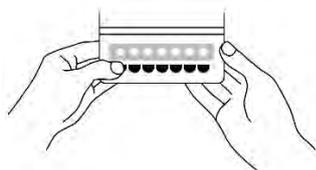
Filmtablette
7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

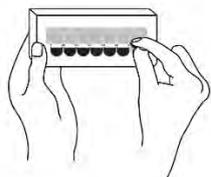
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.
Eine Tablette pro Tag

DRÜCKEN
ABZIEHEN

Woche 1/Woche 2

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/001 7 Filmtabletten (7 x 5 mg Filmtabletten)

EU/1/22/1662/003 14 Filmtabletten (7 x 5 mg + 7 x 20 mg Filmtabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 5 mg
Mitapivat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Packung zu 56 × 20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Packung zu 56 × 20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

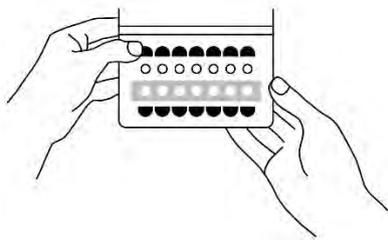
Filmtablette
14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

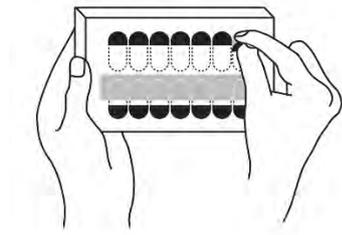
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.

DRÜCKEN
ABZIEHEN



So
Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Dosisreduktionspackung mit 7 × 20 mg und 7 × 5 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 20 mg Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).
Jede 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Jede Packung mit 14 Filmtabletten enthält:
7 Filmtabletten Pyrukynd 20 mg
7 Filmtabletten Pyrukynd 5 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Dosisreduktionspackung mit 7 × 20 mg und 7 × 5 mg Filmtabletten und Dosisreduktionspackung mit 7 × 50 mg und 7 × 20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

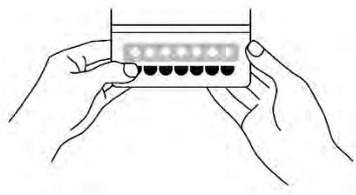
Filmtablette
7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

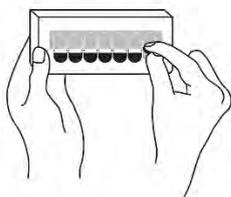
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.

Eine Tablette pro Tag

DRÜCKEN
ABZIEHEN

Woche 1/Woche 2

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 20 mg
Mitapivat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Packung zu 56 × 50 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Packung zu 56 × 50 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

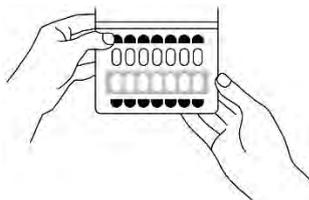
Filmtablette
14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

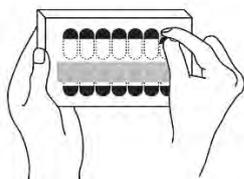
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.

DRÜCKEN
ABZIEHEN



So
Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Dosisreduktionspackung mit 7 × 50 mg und 7 × 20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 50 mg Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).
Jede 20 mg Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Jede Packung mit 14 Filmtabletten enthält:
7 Filmtabletten Pyrukynd 50 mg
7 Filmtabletten Pyrukynd 20 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTERKARTE (Dosisreduktionspackung mit 7 × 50 mg und 7 × 20 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten
Mitapivat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

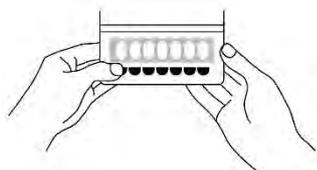
Filmtablette
7 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

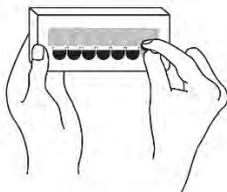
Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

HINWEISE ZUM ÖFFNEN

1. Mit dem Daumen DURCHDRÜCKEN



2. Packung umdrehen und die hochstehende Lasche auf der Rückseite ABZIEHEN.



3. Tablette durch die Folie herausdrücken.
Eine Tablette pro Tag

DRÜCKEN
ABZIEHEN

Woche 1

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Tag 5
Tag 6
Tag 7

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1662/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pyrukynd 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (50 mg Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrukynd 50 mg
Mitapivat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten **Pyrukynd 20 mg Filmtabletten** **Pyrukynd 50 mg Filmtabletten** Mitapivat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pyrukynd und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pyrukynd beachten?
3. Wie ist Pyrukynd einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pyrukynd aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pyrukynd und wofür wird es angewendet?

Pyrukynd enthält den Wirkstoff Mitapivat.

Pyrukynd wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer erblichen Erkrankung, die als Pyruvatkinase-Mangel bezeichnet wird. Patienten mit Pyruvatkinase-Mangel weisen eine Veränderung eines Enzyms namens Pyruvatkinase in den roten Blutkörperchen auf, die bewirkt, dass diese Blutzellen nicht so funktionieren, wie sie sollten. Dies hat zur Folge, dass die roten Blutkörperchen zu schnell abgebaut werden. Dieser Vorgang wird als hämolytische Anämie bezeichnet.

Pyrukynd trägt dazu bei, dass das Enzym Pyruvatkinase besser funktioniert. Es erhöht die Energie Ihrer roten Blutkörperchen und verhindert, dass sie zu schnell abgebaut werden.

Wenn Sie Fragen zur Wirkung von Pyrukynd haben oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pyrukynd beachten?

Pyrukynd darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mitapivat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pyrukynd einnehmen.

Es ist wichtig, dass Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht plötzlich beenden, weil dies zu einer Verschlechterung Ihrer Anämie und zum plötzlichen Abbau von roten Blutkörperchen (akute Hämolyse) führen kann.

- Wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd beenden möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden sollen. In der Regel geschieht dies durch eine schrittweise Senkung der Dosis. Dies soll verhindern, dass durch den plötzlichen Abbau von roten Blutkörperchen Nebenwirkungen auftreten.

Siehe Abschnitt 4 unten für weitere Informationen über die Nebenwirkungen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Der Grund dafür ist, dass die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in dieser Altersgruppe nicht bekannt ist.

Einnahme von Pyrukynd zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Insbesondere sollten Sie:

Ihren Arzt oder Apotheker dann informieren, wenn Sie eines der nachfolgend genannten Arzneimittel einnehmen, denn sie können das Risiko für Nebenwirkungen von Pyrukynd (wie z. B. Schlaflosigkeit) erhöhen oder die Wirkung von Pyrukynd beeinträchtigen:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen - wie z. B. Itraconazol
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose - wie z. B. Rifampicin
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Magensäurerückfluss - wie z. B. Famotidin

Ihren Arzt oder Apotheker dann informieren, wenn Sie eines der nachfolgend genannten Arzneimittel einnehmen, denn Pyrukynd könnte die Wirkung dieser Arzneimittel beeinträchtigen:

- bestimmte Beruhigungsmittel - wie z. B. Midazolam
- bestimmte Empfängnisverhütungsmittel (Kontrazeptiva), die Hormone enthalten - wie z. B. Ethinylestradiol
- bestimmte Chemotherapien zur Krebsbehandlung - wie z. B. Irinotecan, Cyclophosphamid, Paclitaxel
- bestimmte Arzneimittel zur Raucherentwöhnung - wie z. B. Bupropion
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Magensäurerückfluss - wie z. B. Omeprazol
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes Typ 2 - wie z. B. Repaglinid
- bestimmte blutverdünnende Arzneimittel - wie z. B. Warfarin, Dabigatranetexilat
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen - wie z. B. Digoxin
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie - wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure
- bestimmte Arzneimittel zur Linderung starker Schmerzen - wie z. B. Alfentanil
- bestimmte Arzneimittel zur Verhinderung einer Organabstoßung nach Organtransplantation – wie z. B. Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen - wie z. B. Chinidin
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Migräne - wie z. B. Ergotamin

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen - wie z. B. Fentanyl
- bestimmte Arzneimittel zur Kontrolle unwillkürlicher Bewegungen oder Lautäußerungen - wie z. B. Pimozid
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von Gichtanfällen - wie z. B. Colchicin

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten es vermeiden, während der Behandlung mit Pyrukynd schwanger zu werden.

- Das Arzneimittel kann Ihrem ungeborenen Kind möglicherweise schaden.
- Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden.

Stillzeit

Wenn Sie beabsichtigen zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Denn es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen es auf das Baby haben kann.

Fertilität

Die Einnahme von Pyrukynd kann einen Einfluss auf die Empfängnisbereitschaft der Frau oder die Zeugungsfähigkeit eines Mannes haben. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Empfängnisverhütung bei Frauen

Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Einnahme von Pyrukynd eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sie müssen nach der Einnahme Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels noch für mindestens 1 Monat weiter verhüten. Wenn Sie mit Pyrukynd behandelt werden, besteht die Möglichkeit, dass bestimmte hormonelle Verhütungsmittel (wie z. B. die Pille) nicht so zuverlässig wirken, wie erwartet. Das bedeutet, dass für Sie ein Risiko besteht, schwanger zu werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über Verhütungsmethoden, die für Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel geeignet sein könnten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Pyrukynd kann es sein, dass Sie an Schlaflosigkeit (Insomnie) leiden. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, müssen Sie beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Pyrukynd enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Pyrukynd einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die empfohlene Anfangsdosis Pyrukynd beträgt eine 5 mg-Tablette zweimal täglich. Ihr Arzt kann die Dosis alle paar Wochen schrittweise erhöhen, je nachdem wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen (Hämoglobinspiegel) ausfallen und wie gut Ihre Erkrankung auf die Behandlung anspricht. Die Höchstdosis beträgt eine 50 mg-Tablette zweimal täglich.

Sie müssen dieses Arzneimittel so lange einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie es absetzen können.

Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?

Pyrukynd wird oral (über den Mund) eingenommen.

- Die Tablette ist im Ganzen zu schlucken.
- Pyrukynd kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
- Die Tabletten nicht zerteilen, zerdrücken, zerkauen oder auflösen.

Ältere Patienten

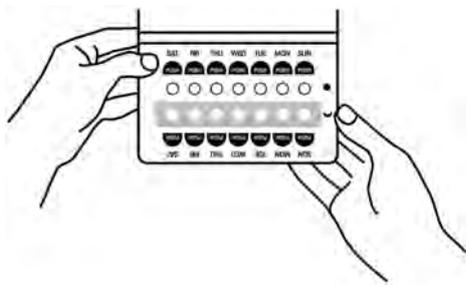
Pyrukynd wurde nur an einer kleinen Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter angewendet. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass ältere Patienten eine andere Dosis benötigen als jüngere Patienten.

Hinweise zum Öffnen der Blisterpackungen

Auf den nachfolgenden Abbildungen sehen Sie, wie die Tablette aus der Blisterpackung zu nehmen ist.

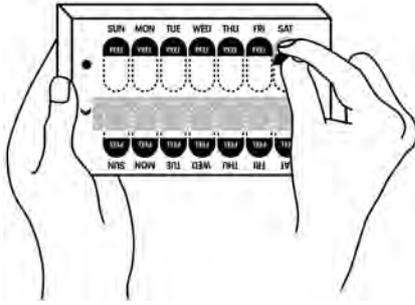
Suchen Sie anhand des vermerkten Wochentages und ggf. anhand der Tageszeit (Morgen- oder Abenddosis, wie es durch die Sonnen- bzw. Mondsymbole auf der Blisterpackung gezeigt ist) die richtige Blistertasche. Wenn Sie die entsprechende Lasche gefunden haben:

1. DRÜCKEN Sie mit dem Daumen darauf.



Die Abbildung oben zeigt die Innenseite der Blisterkarte.

2. Drehen Sie die Packung um und ZIEHEN Sie die hervorstehende Lasche auf der Rückseite ab.



Die Abbildung oben zeigt die Rückseite der Blisterkarte.

3. Drücken Sie die Tablette durch die Folie.

Wenn Sie eine größere Menge von Pyrukynd eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Pyrukynd eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder setzen Sie sich mit der nächstgelegenen Notaufnahme in Verbindung. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit Sie dem Arzt zeigen können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben und die Einnahme vor nicht mehr als 4 Stunden hätte erfolgen sollen, nehmen Sie die Dosis so bald wie möglich ein.
- Liegt der Einnahmezeitpunkt für die vergessene Dosis um mehr als 4 Stunden zurück, nehmen Sie keine Ersatzdosis ein. Nehmen Sie Ihre nächste geplante Dosis wie gewohnt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht plötzlich ab.

- Wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd beenden möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden sollen. In der Regel geschieht dies durch eine schrittweise Senkung der Dosis.

Dies soll verhindern, dass durch den plötzlichen Abbau der roten Blutkörperchen Nebenwirkungen auftreten.

Siehe Abschnitt 4 unten für weitere Informationen über die Nebenwirkungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Erniedrigte Blutspiegel des Hormons Östron - festgestellt durch Blutuntersuchungen bei Männern
- Übelkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hitzewallung

- Erhöhte Blutspiegel des Hormons Testosteron - festgestellt durch Blutuntersuchungen bei Männern
- Erniedrigte Blutspiegel des Hormons Östradiol - festgestellt durch Blutuntersuchungen bei Männern

Nebenwirkungen, die auftreten können, wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd plötzlich abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Pyrukynd plötzlich beenden, können folgende Symptome auftreten:

- starke Müdigkeit
- Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes (Gelbsucht)
- Rückenschmerzen
- dunkler Urin.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach dem Absetzen dieses Arzneimittels eines dieser Symptome haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pyrukynd aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Blisterkarte und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pyrukynd enthält

Der Wirkstoff ist Mitapivat.

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Mitapivat (als Hemisulfat).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg und 50 mg Filmtabletten

Die sonstigen Bestandteile sind:

- *Tablettenkern*: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Mannitol (Ph.Eur.) (E421) und Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.).
- *Filmüberzug*: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).
- *Drucktinte*: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172) und Ammoniak-Lösung (E527).
Siehe Abschnitt 2 „Pyrukynd enthält Lactose und Natrium“.

Wie Pyrukynd aussieht und Inhalt der Packung

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten sind runde, blaue Filmtabletten von ca. 5 mm Durchmesser mit dem Aufdruck „M5“ in schwarzer Farbe auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der anderen Seite.

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten sind runde, blaue Filmtabletten von ca. 8 mm Durchmesser mit dem Aufdruck „M20“ in schwarzer Farbe auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der anderen Seite.

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten sind ovale, blaue Filmtabletten von ca. 16 mm x 6,8 mm Größe mit dem Aufdruck „M50“ in schwarzer Farbe auf einer Seite und ohne Aufdruck auf der anderen Seite.

Packungen für den Behandlungsbeginn und die Fortsetzung der Behandlung

Pyrukynd 5 mg, 20 mg und 50 mg Filmtabletten werden in 4 Blisterkarten zu jeweils 14 Filmtabletten angeboten. Jeder Umkarton enthält 56 Filmtabletten.

Packungen zur Senkung der Dosis oder Beendigung der Behandlung

Pyrukynd 5 mg Filmtabletten werden auch in Blisterkarten zu 7 Filmtabletten angeboten.

Pyrukynd 20 mg Filmtabletten und Pyrukynd 5 mg Filmtabletten werden in Blisterkarten zu 14 Filmtabletten (7 Filmtabletten zu 20 mg + 7 Filmtabletten zu 5 mg) angeboten.

Pyrukynd 50 mg Filmtabletten und Pyrukynd 20 mg Filmtabletten werden in Blisterkarten zu 14 Filmtabletten (7 Filmtabletten zu 50 mg und 7 Filmtabletten zu 20 mg) angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.