

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur
Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívatí (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,3 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívatí (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,4 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívatí (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3,4 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Bláar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur, um það bil 5 mm í þvermál með „M5“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur

Bláar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur, um það bil 8 mm í þvermál með „M20“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur

Bláar, ílangar filmuhúðaðar töflur, um það bil 16 mm x 6,8 mm að stærð með „M50“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pyrukynd er ætlað til meðferðar á pýrúvatkínasaskorti (PK-skorti) hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg til inntöku tvisvar á dag.

Til að auka blóðrauðagildi smám saman og hámarka áhrifin, skal títra skammta Pyrukynd með runubundinni skömmtun sem nemur 5 mg tvisvar á dag, 20 mg tvisvar á dag og 50 mg tvisvar á dag, með runubundinni skammtaaukningu á 4 vikna fresti (sjá töflu 1). Meta skal blóðrauðagildi og þörf fyrir blóðgjöf áður en hækkað er í næsta skammt, þar sem sumir sjúklingar geta náð og viðhaldið eðlilegu blóðrauðagildi með 5 mg tvisvar á dag eða 20 mg tvisvar á dag. Ráðlagður hámarksskammtur er 50 mg tvisvar á dag.

Meðferð með Pyrukynd er ætluð sem langtímameðferð. Hætta skal meðferð með Pyrukynd ef sjúklingi finnst rauðalosblóðleysið ekki hafa lagast við ráðlagðan hámarksskammt, byggt á heildarniðurstöðum frá rannsóknarstofu og klínísku ástandi sjúklingsins, nema önnur skýring sé á svörunarbrestinum (t.d. blæðing, skurðaðgerð, önnur samhliða veikindi).

Tafla 1: Skammtatítrun og viðhaldsáætlun

Tímalengd	Skammtatítrun og viðhald
Dagur 1 til vika 4	Allir sjúklingar: <ul style="list-style-type: none">• 5 mg tvisvar á dag
Vika 5 til vika 8	Ef blóðrauðagildi er undir eðlilegum mörkum eða ef sjúklingur hefur þurft á blóðgjöf að halda á síðustu 8 vikum: <ul style="list-style-type: none">• Aukið í 20 mg tvisvar á dag og viðhaldið þeim skammti í 4 vikur. Ef blóðrauðagildi er innan eðlilegra marka og sjúklingur hefur ekki þurft á blóðgjöf að halda á síðustu 8 vikum: <ul style="list-style-type: none">• Haldið áfram með 5 mg tvisvar á dag.
Vika 9 til vika 12	Ef blóðrauðagildi er undir eðlilegum mörkum eða ef sjúklingur hefur þurft á blóðgjöf að halda á síðustu 8 vikum: <ul style="list-style-type: none">• Aukið í 50 mg skammt tvisvar á dag og viðhaldið þeim skammti. Ef blóðrauðagildi er innan eðlilegra marka og sjúklingur hefur ekki þurft á blóðgjöf að halda á síðustu 8 vikum: <ul style="list-style-type: none">• Viðhaldið núverandi skammti (5 mg tvisvar á dag eða 20 mg tvisvar á dag).
Viðhald	Ef blóðrauðagildi lækkar, skal íhuga títrun skammta að hámarkinu 50 mg tvisvar á dag samkvæmt ofangreindri áætlun.

Hlé eða stöðvun meðferðar

Til að lágmarka hættuna á bráðu rauðkornarofi skal forðast að gera hlé á meðferð með Pyrukynd eða stöðva hana skyndilega. Minnka þarf skammtinn smám saman á 1-2 vikna tímabili til að hætta notkun lyfsins (sjá töflu 2). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um brátt rauðkornarof ásamt versnun blóðleysis (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 2: Skammtaminnkunaráætlun

Núverandi skammtur	Skammtaminnkunaráætlun		
	Dagur 1-7	Dagur 8-14	Dagur 15
5 mg tvisvar á dag	5 mg einu sinni á dag	Hættið meðferð	N/A
20 mg tvisvar á dag	20 mg einu sinni á dag	5 mg einu sinni á dag	Hættið meðferð
50 mg tvisvar á dag	50 mg einu sinni á dag	20 mg einu sinni á dag	Hættið meðferð

N/A: Á ekki við.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Pyrukynd gleymist og innan við 4 klst. eru liðnar, skal gefa skammtinn eins fljótt og auðið er. Ef skammtur gleymist og meira en 4 klst. eru liðnar, á ekki að gefa uppbótarskammt og sjúklingurinn þarf að bíða fram að næsta áætluðum skammti. Eftir það á sjúklingurinn að fylgja venjulegri skammtaáætlun á ný.

Skammtaáðlögun vegna aukaverkana

Ef minnka þarf skammtinn til að meðhöndla aukaverkanir og/eða óþol, má minnka skammtinn í næsta skammtastig fyrir neðan, 20 mg tvisvar á dag eða 5 mg tvisvar á dag.

Ef sjúklingur þarf að hætta notkun lyfsins vegna aukaverkunar skal fylgja skammtaminnkunaráætluninni (tafla 2). Í aðstæðum þar sem hættan fyrir sjúklinginn vegna aukaverkana er meiri en hættan á bráðu rauðkornarofi vegna þess að gjöf lyfsins hefur verið stöðvuð skyndilega, má hætta meðferð án þess að minnka skammta smám saman og hafa eftirlit sjúklingum með tilliti til einkenna um brátt rauðkornarof ásamt versnun blóðleysis.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða sjúklinga. Ekki er mælt með skammtabreytingum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Engar ráðleggingar eru um breytingar á skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Pyrukynd hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Pyrukynd má taka með eða án matar. Töflurnar á að gleypa heilar. Töflurnar má ekki kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir sem styðja aðrar aðferðir við lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brátt rauðkornarof

Brátt rauðkornarof með blóðleysi í kjölfarið hefur komið fram eftir að skyndilega hefur verið gert hlé á meðferð með Pyrukynd eða hún hefur verið stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Forðast skal að gera skyndilega hlé á meðferð með Pyrukynd eða stöðva hana skyndilega. Mælt er með því að minnka skammta smám saman frekar en að stöðva meðferð skyndilega (sjá kafla 4.2). Ef meðferð er stöðvuð skyndilega skal fylgjast með teiknum um brátt rauðkornarof og blóðleysi, sem geta meðal annars falið í sér eftirfarandi einkenni og teikn: gulu, gulleita augnhvítu og dökkt þvag.

Verkun á milli tegunda stökkbreytinga

Klínísku 3. stigs rannsóknirnar tvær *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T* útilokuðu sjúklinga sem voru arfhreindir m.t.t. R479H stökkbreytingarinnar eða sem höfðu 2 stökkbreytingar sem ekki voru mislestursbreytingar (non-missense mutation) (án þess að önnur mislestursbreyting væri til staðar) í PKLR geninu. Í klínísku 2. stigs rannsókninni höfðu 10 einstaklingar 2 stökkbreytingar sem ekki voru mislestursbreytingar (án þess að önnur mislestursbreyting væri til staðar) í PKLR geninu og 5 einstaklingar voru arfhreindir m.t.t. R479H stökkbreytingarinnar. Sjúklingar með þessar stökkbreytingar eru ólíklegri til að svara meðferð með Pyrukynd (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðferð ef ekki verður vart við klínískan ávinning (sjá kafla 4.2).

Lyfjamilliverkanir

Hormónagetnaðarvarnir

Mítapívat getur dregið úr altækri útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum sem eru næm hvarfefni cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) (t.d. etínylestradíól) (sjá kafla 4.5). Konur á barneignaraldri skulu fá ráðgjöf varðandi notkun viðbótaraðferða eða annarra aðferða til getnaðarvarnar (sjá kafla 4.6).

Samtímisgjöf annarra lyfja

Samtímisgjöf tiltekinna lyfja og mítapívats getur leitt til aukinnar hættu á svefnleysi eða breytinga á verkun mítapívats eða breytinga á verkun þeirra lyfja sem gefin eru samtímis (sjá kafla 4.5). Íhuga skal hugsanlegar milliverkanir þegar meðferð með mítapívati eða öðrum lyfjum sem gefin eru samhliða mítapívati er hafin eða henni hætt.

Laktósi

Pyrukynd inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mítapívat umbrotnar einkum fyrir tilstilli CYP3A4 og er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp). Mítapívat virkjar CYP3A4 og getur einnig virkjað CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa 1A1 (UGT1A1). Mítapívat getur hamlað CYP3A4. Mítapívat getur virkjað og hamlað P-gp (sjá kafla 5.2).

Áhrif annarra lyfja á Pyrukynd

CYP3A4 hemlar

Áhrif ítrakónazóls (öflugs CYP3A4 hemils) á lyfjahvörf staks skammts af mítapívati voru metin í 1. stigs rannsókn. Ítrakónazól hækkaði AUC_{0-t} mítapívats 4,7-falt, AUC_{∞} 4,9-falt og C_{max} 1,7-falt. Aukin útsetning fyrir mítapívati í plasma getur aukið hættuna á svefnleysi. Forðast skal samhliða notkun CYP3A4 hemla og Pyrukynd (sjá kafla 4.4). Ef samhliðanotkun CYP3A4 hemils er óhjákvæmileg, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukinnar hættu á svefnleysi (sjá kafla 4.2).

CYP3A4 virkjar

Áhrif rífampisins (öflugs CYP3A4 virkja) á lyfjahvörf staks skammts af mítapívati voru metin í 1. stigs rannsókn. Rífampisín lækkaði AUC_{0-t} mítapívats um 91%, AUC_{∞} um 91% og C_{max} um 77%. Minnkuð útsetning fyrir mítapívati í plasma getur dregið úr verkun Pyrukynd. Forðast skal samhliðanotkun CYP3A4 virkja og Pyrukynd (sjá kafla 4.4). Ef samhliðanotkun CYP3A4 virkja er óhjákvæmileg, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til minnkaðrar verkunar mítapívats.

Magasýrulækkandi lyf

Mítapívat sýnir leysni háða sýrustigi (sjá kafla 5.2) og samtímisgjöf með magasýrulækkandi lyfjum (t.d. famótíðini) getur dregið úr frásogi mítapívats (sjá kafla 4.4). Samhliðanotkun Pyrukynd og lyfja sem hækka sýrustig í maga var ekki metin í klínískri rannsókn á milliverkunum. Ef samhliðanotkun magasýrulækkandi lyfja er óhjákvæmileg, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til minnkaðrar verkunar mítapívats.

Áhrif Pyrukynd á önnur lyf

Hvarfefni CYP3A4

Mítapívat virkjar og getur hamlað CYP3A4 (sjá kafla 5.2) og samtímisgjöf með næmum CYP3A4 hvarfefnum (t.d. mídazólami) getur breytt altækri útsetningu fyrir þessum lyfjum. Samhliðanotkun Pyrukynd og hvarfefna þessa ensíms var ekki metin í klínískri rannsókn á milliverkunum. Íhuga skal aðra meðferð sem felur ekki í sér næm hvarfefni CYP3A4 meðan á meðferð með Pyrukynd stendur (sjá kafla 4.4). Ef samtímisgjöf Pyrukynd og næmra CYP3A4 hvarfefna er óhjákvæmileg, skal hafa náð eftirlit með sjúklingum, einkum með tilliti til hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníl, karbamazepín, kýklósporín, ergotamín, fentanýl, pímozíd, kínídín, sirolímus, takrólímus).

Hormónagetnaðarvarnir

Mítapívat getur breytt altækri útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum sem eru næm hvarfefni CYP3A4 (t.d. etínýlestradíól) (sjá kafla 4.4) og getur haft áhrif á verkun þeirra (sjá kafla 4.6).

Hvarfefni UGT1A1, CYP2B6 og CYP2C

Á grundvelli *in vitro* gagna getur mítapívat virkjað UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 (sjá kafla 5.2) og getur dregið úr altækri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma (t.d. írínótekans [UGT1A1]; búprópíóns [CYP2B6]; ómeprazóls [CYP2C19]; repaglíníðs [CYP2C8]; warfaríns [CYP2C9]). Samhliðanotkun Pyrukynd og hvarfefna þessara ensíma var ekki metin í klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum. Íhuga skal aðrar meðferðir sem fela ekki í sér UGT1A1 hvarfefni eða næm hvarfefni CYP2B6 eða CYP2C meðan á meðferð með Pyrukynd stendur (sjá kafla 4.4). Ef samtímisgjöf er óhjákvæmileg, skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til taps á lækningalegum áhrifum hvarfefna þessara ensíma, einkum þeirra sem eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. írínótekan, [UGT1A1]; kýklófosfamíð [CYP2B6]; valpróínsýra [CYP2C19]; paklítaxel [CYP2C8]; warfarín, fenýtóín [CYP2C9]).

P-gp hvarfefni

Á grundvelli *in vitro* gagna getur mítapívat virkjað og hamlað P-gp (sjá kafla 5.2) og getur breytt altækri útsetningu fyrir hvarfefnum (t.d. dabígaþran etexílat) þessarar ferju. Samhliðanotkun Pyrukynd og hvarfefna P-gp var ekki metin í klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum. Íhuga skal aðrar meðferðir sem fela ekki í sér P-gp hvarfefni meðan á meðferð með Pyrukynd stendur (sjá kafla 4.4). Ef samtímisgjöf Pyrukynd og P-gp hvarfefna er óhjákvæmileg skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum, einkum með tilliti til hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. colsisín, dígoxín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir kvenna

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pyrukynd stendur.

Konur á barneignaraldri verða að nota getnaðarvörn meðan á meðferð með Pyrukynd stendur og í að minnsta kosti 1 mánuð eftir síðasta skammtinn. Mítapívat getur dregið úr altækri útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum sem eru næm hvarfefni CYP3A4 (sjá kafla 4.4 og 4.5). Íhuga skal notkun viðbótargetnaðarvarnar eða annarrar getnaðarvarnar.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mítapívats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Pyrukynd er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort mítapívat og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva tímabundið meðferð með Pyrukynd.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif mítapívats á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa sýnt afturkræf áhrif á æxlunarferri karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3). Á meðan á töku mítapívats stendur, getur það haft áhrif á getu konu til að verða þunguð og karls til að geta barn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pyrukynd hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla ef þeir finna fyrir svefnleysi meðan á meðferð með Pyrukynd stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi (öryggissnið)

Öryggismat á Pyrukynd er byggt á reynslu úr slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem ekki fengu reglulega blóðgjöf (*ACTIVATE*) og einarma klínískri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf (*ACTIVATE-T*).

Algengasta aukaverkunin í báðum rannsóknunum var svefnleysi (19,4%) og algengustu frávikin sem komu fram við rannsóknarstofumælingar voru lækkun á estróni (karlar) (43,5%) og lækkun á estradíóli (karlar) (8,7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir tengdar Pyrukynd sem komu fram í klínískum rannsóknum á sjúklingum með pýrúvatkínasaskort koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Meltingarfæri	Ógleði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hitakóf
Rannsóknaniðurstöður	Lækkun á estróni (karlar)	Hækkun á testósteróni í blóði (karlar) Lækkun á estradíóli (karlar)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Brátt rauðkornarof

Ef hlé er gert skyndilega á meðferð með Pyrukynd eða hún er stöðvuð skyndilega, getur það valdið bráðu rauðkornarofi (sjá kafla 4.4). Leiðbeiningar um hvernig gera skuli hlé á eða stöðva meðferð, sjá kafla 4.2.

Í 2. stigs rannsókn fengu 2 af 52 sjúklingum (3,8%) rauðkornarof þegar meðferð með Pyrukynd var stöðvuð skyndilega, þar á meðal 1 alvarlegt tilvik bráðs rauðkornarofs. Hjá báðum sjúklingunum sem fengu 300 mg upphafsskammt af Pyrukynd tvisvar á dag, sást hröð og mikil hækkun á blóðrauða fyrstu 3 vikur meðferðarinnar. Í kjölfarið var meðferð með Pyrukynd stöðvuð skyndilega án þess að skammturinn væri minnkaður smám saman, sem olli bráðu rauðkornarofi með blóðleysi. Sjúklingar sem gleymdu nokkrum skömmtum af Pyrukynd síðar í meðferðarlotunni sem og sjúklingar sem fengu hæga skammtaminnkun fengu ekki brátt rauðkornarof.

Breytingar á gildum kynhormóna

Mítapívat er veikur arómatasahemill *in vitro*. Í *ACTIVATE* fékk 1 af 16 (6,3%) körlum hækkun á testósteróni sem var yfir eðlilegum gildum, 2 af 16 (12,5%) körlum fengu lækkun á estradíóli og 9 af 16 (56,3%) körlum fengu lækkun á estróni sem var undir neðri mörkum eðlilegra gilda. Í *ACTIVATE-T* fékk 1 af 7 körlum (14,3%) lækkun á estróni sem var undir neðri mörkum eðlilegra gilda. Þessar breytingar á magni hormóna héldust út allt rannsóknartímabilið. Hjá sjúklingum sem hættu meðferð með Pyrukynd í lok grunntímabilsins gengu hormónabreytingarnar til baka. Greining á kynhormónum hjá kvenkyns sjúklingum var takmörkuð vegna lífeðlisfræðilegra breytinga á gildum hormóna sem tengjast eðlilegum tíðahring og ýmissa tegunda hormónagetnaðarvarna sem sjúklingarnir notuðu.

Svefnleysi

Í *ACTIVATE* var tilkynnt um svefnleysi af svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu Pyrukynd og sjúklingum sem fengu lyfleysu og var tilkynnt um slíkt hjá 6 af 27 (22,2%) sjúklingum í *ACTIVATE-T*.

Í 2. stigs rannsókn fengu 5 af 27 (18,5%) sjúklingum sem fengu 50 mg tvisvar á dag og 16 af 25 (64%) sjúklingum sem fengu 300 mg tvisvar á dag svefnleysi á grunntímabilinu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með pýrúvatkínasaskort voru skammtar af mítapívatí metnir upp að 300 mg tvisvar á dag. Heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu allt að 2.500 mg sem stakan skammt og 700 mg tvisvar á dag í 14 daga. Einn sjúklingur í klínískri rannsókn tók 150 mg tvisvar á dag, stærri skammt en ráðlagðan skammt í þeirri rannsókn (50 mg tvisvar á dag) og fann ekki fyrir neinum aukaverkunum í tengslum við það.

Sjúklingar sem fengu meira en ráðlagðan hámarksskammt, 50 mg tvisvar á dag í klínískum rannsóknum, tilkynntu um aukaverkanir sem voru í samræmi við öryggissnið mítapívatí hjá öllum sjúklingum.

Ef um ofskömmtun er að ræða, skal veita sjúklingum einkenameðferð og beita viðeigandi stuðningsaðgerðum eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, ATC-flokkur: B06AX04

Verkunarháttur

Mítapívat er virkir á pýrúvatkínasa og virkar með því að bindast beint við pýrúvatkínasa fjórliðuna. Form pýrúvatkínasa í rauðum blóðkornum er stökkbreytt í pýrúvatkínasaskorti, sem leiðir til lækkaðra gilda adenósínþrífosfats (ATP), styttingar á líftíma rauðra blóðkorna og langvarandi rauðkornarofs. Mítapívat bætir orkusamvægi rauðra blóðkorna með því að auka virkni pýrúvatkínasa.

Lyfhrif

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sást lækkun á 2,3 dífosfóglýserati og hækkun á þéttni ATP eftir skömmtun mítapívatí að jafnvægi. Breytingar á þessum lyfhrifamerkjum eru ekki taldar marktækar fyrir mat á virkni hjá þátttakendum með pýrúvatkínasaskort, sem á eingöngu að byggja á klínískum breytum.

Verkun og öryggi

Verkun Pyrukynd var metin í 2 fjölþjóðlegum 3. stigs klínískum rannsóknum á sjúklingum með pýrúvatkínasaskort: *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*.

Sjúklingar með pýrúvatkínasaskort sem ekki fengu reglulega blóðgjöf (ACTIVATE)

Verkun Pyrukynd var rannsökuð í fjölþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (*ACTIVATE*) hjá 80 fullorðnum sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem ekki fengu reglulega blóðgjöf, sem samkvæmt skilgreiningu höfðu ekki fengið fleiri en 4 blóðgjafir á 52 vikna tímabili fyrir meðferð og engar blóðgjafir á 3 mánaða tímabili fyrir meðferð. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina ef skjalfest var að þeir hefðu að minnsta kosti 2 stökkbreyttar samsætur í

PKLR geninu, að minnsta kosti önnur þeirra væri mislestursbreyting og að blóðrauðapéttni væri 100 g/l eða minni. Sjúklingar sem voru arfhreinir m.t.t. R479H stökkbreytingarinnar eða með 2 stökkbreytingar sem ekki voru mislestursbreytingar (án þess að önnur mislestursbreyting væri til staðar) í PKLR geninu voru útilokaðir vegna þess að þessir sjúklingar náðu ekki blóðrauðasvörum (breyting frá upphafsgildi á blóðrauða $\geq 1,5$ g/dl við $> 50\%$ mat) í 2. stigs skammtaákvörðunarrannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir meðaltali blóðrauðapéttni við skimun (< 85 samanborið við ≥ 85 g/l) og flokki PKLR-genastökkbreytinga (mislestursbreyting/mislestursbreyting samanborið við mislestursbreytingu/ekki mislestursbreytingu). Eftir skammtatítrunartímabil með 2 raðbundnum skrefum til að auka skammta í allt að 50 mg tvisvar á dag, héldu sjúklingar áfram á föstum skammti af Pyrukynd í 12 vikur.

Af 80 sjúklingum með pýrúvatkínasaskort var 40 sjúklingum slembiraðað til að fá Pyrukynd. Þrjátíu og fimm af 40 (87,5%) sjúklingum sem fengu Pyrukynd fengu áhrifaríkan (optimised) skammt sem nam 50 mg tvisvar á dag eftir skammtatítrunartímabilið. Miðgildi tímalengdar meðferðar með Pyrukynd var 24,1 vika (á bilinu 23,6 til 27,4 vikur). Alls fengu 30 (75%) sjúklingar Pyrukynd í > 24 vikur. Hjá slembiröðuðu sjúklingum 80 var miðgildi aldurs 32,5 ár (á bilinu 18 til 78) og 40% voru karlar. Greint var frá kynþætti hjá 87,5% sjúklinga, þar af voru 75% hvítir, 10% asískir, 1,3% innfæddir Hawaiiþúar/íþúar annarra Kyrrahafseyja og 1,3% voru af öðrum kynþáttum.

Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar eru sýndir í töflu 4.

Tafla 4: Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem ekki fengu reglulega blóðgjöf (ACTIVATE)

Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar ¹	Alls N=80
Blóðrauði (g/l), n	80
Miðgildi (lágmark, hámark)	85,08 (64,0; 102,3)
PKLR arfgerð, n (%)	
Mislestursbreyting/mislestursbreyting	55 (68,8)
Mislestursbreyting/ekki mislestursbreyting	25 (31,3)
Grisjurauðkorn (brot af 1), n	80
Miðgildi (lágmark, hámark)	0,4009 (0,038; 0,827)
Ótengdur gallrauði ($\mu\text{mól/l}$), n	76
Miðgildi (lágmark, hámark)	74,647 (11,03; 294,7)
LDH (ein./l), n	79
Miðgildi (lágmark, hámark)	223,5 (101,0; 1.190,5)
Haptóglóbín (g/l), n	80
Miðgildi (lágmark, hámark)	0,030 (0,03; 0,70)
Ferrítín ($\mu\text{g/l}$), n	77
Miðgildi (lágmark, hámark)	479,420 (21,36; 5.890,25)
T-stig fyrir lærlegg flokkur samkvæmt DXA, n (%)	
$\leq -2,5$	5 (6,3)
$> -2,5 - < -1,0$	36 (45,0)
$\geq -1,0$	38 (47,5)
Vantar	1 (1,3)
Fyrri saga um miltisnám, n (%)	58 (72,5)
Fyrri saga um gallblöðrunám, n (%)	58 (72,5)

Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar¹	Alls N=80
Fyrri klóbindingarmeðferð, n (%)	15 (18,8)

DXA: mæling á beinþéttni (dual-energy X-ray absorptiometry), LDH: laktat dehydógenasi.

¹ n er fjöldi sjúklinga sem ekki vantar gögn fyrir.

Aðalendapunktur blóðrauðasvörunar var skilgreindur sem ≥ 15 g/l hækkun á blóðrauðapéttni frá upphafsgildi sem hélst við 2 eða fleiri áætlaðar mælingar (í viku 16, 20 og 24) á tímabilinu þar sem fastur skammtur var gefinn án blóðgjafa. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem ekki fengu reglulega blóðgjöf (ACTIVATE)

Aðalendapunktur	Pyrukynd ¹ N=40	Lyfleysa ¹ N=40	Mismunur ¹	
	n (%)	n (%)	Leiðréttur mismunur ² (95 % CI)	p-gildi
Blóðrauðasvörun	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Aukaendapunktur³	Meðaltal minnstu fervika 95 % CI	Meðaltal minnstu fervika 95 % CI	Munur á meðaltali minnstu fervika (95 % CI)	p-gildi
Blóðrauði (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Ótengdur gallrauði (µmól/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Grisjurauðkorn (brot af 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (ein./l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptóglóbín (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI: öryggisbil, LDH: laktat dehydógenasi.

¹ Öll p-gildi eru tvíhliða.

² Munur leiðréttur fyrir lagskiptingarþáttum slembiröðunar.

³ Aukaendapunktur eru meðalbreyting frá upphafsgildi í viku 16, 20 og 24 fyrir blóðrauða, ótengdan gallrauða, grisjurauðkorn, LDH og haptóglóbín.

Meðan á rannsókninni stóð fengu 2 (5,0%) sjúklingar í Pyrukynd hópnum og 7 (17,5%) sjúklingar í lyfleysuhópnum blóðgjafir.

Fimmtán af 16 sjúklingum sem voru með blóðrauðasvörun í ACTIVATE héldu áfram í langtíma framlengingarrannsókn og var hægt að meta áframhaldandi svörun hjá þeim. Hjá 13 þeirra hélst hækkun á blóðrauðapéttni frá upphafsgildi yfir svörunarmörkum sem voru ≥ 15 g/l við síðasta tiltæka mat á blóðrauða án þess að þeir þörfuðust blóðgjafa. Miðgildi tímallengdar svörunar hjá sjúklingunum 16 með blóðrauðasvörun var 6,9 mánuðir (á bilinu 3,3 til 18,4+ mánuðir).

Sjúklingar með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf (ACTIVATE-T)

Verkun Pyrukynd var rannsökuð í fjölþjóðlegri, einarma klínískri rannsókn (ACTIVATE-T) hjá 27 fullorðnum sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf. Sjúklingar sem fengu reglulega blóðgjöf höfðu samkvæmt skilgreiningu fengið að lágmarki 6 blóðgjafir og höfðu sögu um blóðgjafir sem voru að meðaltali ekki gefnar oftast en einu sinni á 3 vikna fresti á 52 vikna tímabilinu áður en upplýst samþykki lá fyrir. Engar takmarkanir voru á fjölda gefinna rauðkornaæininga á 52 vikna tímabilinu áður en upplýst samþykki lá fyrir. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina ef skjalfest var að þeir hefðu að minnsta kosti 2 stökkbreyttar samsætur í PKLR geninu og að minnsta kosti önnur þeirra væri mislestursbreyting. Sjúklingar sem voru arfhreinir m.t.t. R479H

stökkbreytingarinnar eða með 2 stökkbreytingar sem ekki voru mislestursbreytingar (án þess að önnur mislestursbreyting væri til staðar) í PKLR geninu voru útilokaðir vegna þess að þessir sjúklingar náðu ekki blóðrauðasvörun (breyting frá upphafsgildi á blóðrauða $\geq 1,5$ g/dl við $> 50\%$ mat) í 2. stigs skammtaákvörðunarrannsókninni. Eftir skammtatírunartímabil með 2 raðbundnum skrefum til að auka skammta í allt að 50 mg tvisvar á dag, héldu sjúklingar áfram á föstum skammti af Pyrukynd í 24 vikur.

Hjá sjúklingunum 27 sem fengu meðferð var miðgildi tímalengdar meðferðar með Pyrukynd 40,3 vikur (á bilinu 16,3 til 46,3 vikur). Alls fengu 20 (74,1%) sjúklingar Pyrukynd í > 40 vikur. Tuttugu og fimm af 27 (92,6%) sjúklingum sem fengu Pyrukynd fengu áhrifaríkan skammt sem nam 50 mg tvisvar á dag eftir skammtatírunartímabilið. Miðgildi aldurs var 36 ár (á bilinu 18 til 68 ár) og 25,9% voru karlar. Greint var frá kynþætti hjá 85,2% sjúklinga, þar af voru 74,1% hvítir og 11,1% asískir. Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar eru sýndir í töflu 6.

Tafla 6: Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf (ACTIVATE-T)

Sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknar ¹	Pyrukynd N=27
Blóðrauði (g/l), n	27
Miðgildi (lágmark, hámark)	91,0 (74; 109)
PKLR arfgerð, n (%)	
Mislestursbreyting/mislestursbreyting	20 (74,1)
Mislestursbreyting/ekki mislestursbreyting	7 (25,9)
Ferrítín (µg/l), n	18
Miðgildi (lágmark, hámark)	748,445 (163,42; 5.357,04)
Blóðgjafarbyrði	
Fjöldi blóðgjafa staðlaður að 24 vikum, n	27
Miðgildi (lágmark, hámark)	4,15 (2,8; 7,8)
Fjöldi eininga af gefnum rauðkornaeningum staðlaður að 24 vikum, n	27
Miðgildi (lágmark, hámark)	6,92 (2,8; 20,3)
T-stig fyrir lærlegg flokkur samkvæmt DXA, n (%)	
$\leq -2,5$	1 (3,7)
$> -2,5 - < -1,0$	15 (55,6)
$\geq -1,0$	10 (37,0)
Vantar	1 (3,7)
Fyrri saga um miltisnám, n (%)	21 (77,8)
Fyrri saga um gallblöðrunám, n (%)	23 (85,2)
Fyrri klóbindingarmeðferð, n (%)	24 (88,9)

DXA: mæling á beinþéttni (dual-energy X-ray absorptiometry).

¹ n er fjöldi sjúklinga sem ekki vantar gögn fyrir.

Aðalendapunktur svörunar sem fækkar blóðgjöfum var skilgreindur sem $\geq 33\%$ fækkun á fjölda gefinna rauðkornaeninga á fasta skammtatímabilinu samanborið við fyrri sögu um blóðgjafabyrði staðlaða að 24 vikum.

Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með pýrúvatkínasaskort sem fengu reglulega blóðgjöf (*ACTIVATE-T*)

Endapunktur	Pyrukynd N=27
Sjúklingar sem sýndu svörun um fækkaðar blóðgjafir, n (%) 95 % CI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Hlutfallsleg fækkun rauðkornaeininga frá upphafsgildi ¹ ≥ 33 til < 50%, n (%) ≥ 50%, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Sjúklingar sem þurftu engar blóðgjafir, n (%) 95 % CI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

CI: öryggisbil.

¹ Reiknað sem heildarfjöldi gefinna rauðkornaeininga á vikunum 52 áður en upplýst samþykki lá fyrir, staðlað að 24 vikum.

² Einn sjúklingur með ≥ 50% fækkun á rauðkornaeiningum frá upphafsgildi sýndi ekki svörun í greiningu á aðalendapunkti (svörun um færri blóðgjafir) þar sem hann fékk < 12 vikna meðferð á tímabilinu þar sem gefinn var fastur skammtur.

Allir 6 (22,2%) þátttakendurnir sem þurftu ekki á blóðgjöf að halda í *ACTIVATE-T* þurftu ekki heldur á blóðgjöf að halda í langtíma framhaldsrannsókn. Miðgildi tímalengdar svörunar hjá sjúklingunum 6 var 17,0 mánuðir (á bilinu 11,5+ til 21,8+ mánuðir).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Pyrukynd hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á pýrúvatkínasaskorti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Pyrukynd náðu ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til að hægt væri að ákvarða hvort svörun þeirra væri frábrugðin svörun hjá yngri sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum mítapívats hefur verið lýst hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með pýrúvatkínasaskort. Mítapívat frásogast auðveldlega, dreifist mikið og sýnir litla úthreinsun eftir inntöku.

Sjálfhvötun (autoinduction) úthreinsunar mítapívats kom í ljós við endurtekna skammta.

Lyfjahvörf mítapívats sýndu lítinn eða miðlungsmikinn breytileika hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum.

Frásog

Mítapívat frásogaðist auðveldlega eftir staka og endurtekna skammta, bæði hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með pýrúvatkínasaskort. Miðgildi T_{max} við jafnvægi var 0,5 til 1 klst. eftir skammt á skammtabilinu sem rannsakað var (5 mg til 700 mg tvisvar á dag).

Heildaraðgengi eftir stakan skammt var um það bil 73%.

Mítapívat sýnir sýrustigsháða leysni. Mikil leysni sést upp að pH 5,5, með minnkandi leysni við herra sýrustig sem getur dregið úr frásogi mítapívats.

Áhrif matar

Eftir gjöf á stökum skammti hjá heilbrigðum þátttakendum ásamt fituríkri máltíð (u.þ.b. 900 til 1.000 hitaeyningar, með 500 til 600 hitaeyningum úr fitu, 250 hitaeyningum úr kolvetni og 150 hitaeyningum úr próteini) varð engin breyting á AUC_{inf} á meðan C_{max} mítapívat lækkaði um 42%. Gjöf Pyrukynd með fituríkri máltíð hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf mítapívat.

Dreifing

Mítapívat er mikið próteinbundið (97,7%) í plasma með lítilli dreifingu rauðra blóðkorna. Meðaldreifingarrúmmál (V_z) var 135 l.

Umbrot

In vitro rannsóknir sýndu að mítapívat umbrotnar einkum fyrir tilstilli CYP3A4. Eftir stakan skammt til inntöku af 120 mg af geislamerktu mítapívati hjá heilbrigðum einstaklingum var óbreytt mítapívat aðalþátturinn í blóðrásinni.

In vitro rannsóknir á lyffamilliverkunum

Efnaskiptaferli

Mítapívat virkjar CYP3A4 og getur einnig virkjað CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT1A1. Mítapívat getur hamlað CYP3A4.

Lyfjaflutningskerfi

Mítapívat er hvarfefni fyrir P-gp og getur virkjað og hamlað P-gp.

Brotthvarf

Mítapívat hefur meðal $t_{1/2}$ á bilinu 16,2 til 79,3 eftir gjöf á stökum skammti til inntöku (5 til 2,500 mg) hjá fastandi heilbrigðum þátttakendum. Miðgildi úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) við jafnvægi, fengið frá lyfjahvörfum þýðis, var 11,5 l/klst. fyrir 5 mg tvisvar á dag; 12,7 l/klst. fyrir 20 mg tvisvar á dag og 14,4 l/klst. fyrir 50 mg tvisvar á dag.

Eftir staka gjöf á geislamerktu mítapívati til inntöku hjá heilbrigðum þátttakendum voru heildarendurheimtur á gefnum geislavirkum skammti 89,1%, þar af 49,6% í þvagi (2,6% óbreytt) og 39,6% í hægðum (minna en 1% óbreytt).

Línulegt/ólínulegt samband

AUC og C_{max} mítapívat jukust í réttu hlutfalli við skammta á klínískt viðeigandi skammtabilinu 5 til 50 mg tvisvar á dag hjá heilbrigðum þátttakendum og hjá sjúklingum með þyrúvatkínasaskort.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt mikilvæg áhrif komu fram á lyfjahvörf mítapívat á grundvelli aldurs, kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdar.

Aldraðir

Alls fengu 5 sjúklingar 65 ára eða eldri mítapívat í klínísku rannsóknunum *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*. Enginn munur sást á lyfjahvörfum hjá þessum sjúklingum samanborið við yngri sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf mítapívat hjá sjúklingum með vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf mítapívats voru metin sem hluti af þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Alls voru 24 sjúklingar með vægt (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 60 til < 90 ml/mín./1,73 m²) og 4 með miðlungsmikið (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi. AUC við jafnvægi var svipað hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og vægt skerta nýrnastarfsemi. Margfeldis meðaltal fyrir AUC við jafnvægi hjá þeim fáu sjúklingum sem voru með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi var hærra en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi en innan marka AUC við jafnvægi sem sést hafa hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Lyfjahlvörf mítapívats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Mítapívat var ekki krabbameinsvaldandi hjá erfðabreyttum rasH2 músum þegar það var gefið tvisvar á dag í að minnsta kosti 26 vikur í allt að stærsta heildardagskammtinum 500 mg/kg/dag hjá karlkyns músum (6,4-faldur munur á útsetningu hjá mönnum) og 250 mg/kg/dag hjá kvenkyns músum (2,6-faldur munur á útsetningu hjá mönnum).

Í 2 ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum komu fram fjölgunar- og æxlisskemmdir í lifur, skjaldkirtli, eggjastokkum og brisi. Niðurstöður frá lifur og skjaldkirtli voru raktar til virkjunar CYP ensíma og voru taldar sértækar fyrir nagdýr. Í eggjastokkum kom fram aukin tíðni og/eða alvarleiki ofvaxtar í korna- og/eða gulbúsfrumum við AUC_{0-12klst.} gildi mítapívats > 100 -falt yfir þeim mörkum sem sjást hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum sem er 50 mg tvisvar á dag. Góðkynja ofvöxtur í þrúgufrumum og kirtilæxli í útkirtlum í brisi kom fram með aukinni tíðni og/eða alvarleika hjá karldýrum úr öllum skammtahópum (30, 100 og 300 mg/kg/dag): gildi án áhrifa voru ekki ákvörðuð. Tíðni niðurstaðna frá brisi var eingöngu utan þeirra marka sem áður hafa sést í prófunarstofninum við 300 mg/kg/dag (47-falt AUC_{0-12klst.} hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum). Mikilvægi niðurstaðna frá briskirtli fyrir menn er óþekkt.

Mítapívat var ekki stökkbreytandi í *in vitro* prófun á bakstökkbreytingum baktería (Ames-prófi). Mítapívat olli hvorki litningabrenslun í *in vitro* smákjarnaprófi á eitilfrumum hjá mönnum né í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg hjá rottum.

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs komu fram aukaverkanir á fóstur við AUC_{0-12klst.} gildi sem voru 63-falt (rottur) og 3,1-falt (kanínur) hærra en AUC_{0-12klst.} gildi hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum.

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísis og fóstur hjá rottum tengdist inntaka mítapívats aukaverkunum á fóstur, þar á meðal minnkun á meðalfjölda og gothlutfalli lífvænlegra fóstura, lægri meðalþyngd fósturs, útlægar vanskapanir og í mjúkvef ásamt beinagrind, tengt rannsóknarlyfinu. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) hjá móður og fósturi komu fram við 50 mg/kg/dag (13-falt AUC_{0-12klst.} hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísis og fóstur hjá kanínum leiddi gjöf mítapívats til inntöku til lægri meðalþyngdar fósturs. Engin áhrif á byggingu fósturs komu fram. NOAEL hjá móður og fósturi komu fram við 60 mg/kg/dag (1,5-falt AUC_{0-12klst.} hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum).

Hjá rottum var sýnt fram á að mítapívat framkallaði burðarmálsdauða í tengslum við erfiða/langvarandi fæðingu af völdum lyfja, bæði í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu og eiturverkunum á unga með skömmtum ≥ 50 mg/kg/dag (≥ 20 -falt AUC_{0-12klst.} hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum).

Í rannsókn á frjósemi og fósturþroska snemma á fósturskeiði olli gjöf mítapívats til inntöku tvisvar á dag, í skömmtum allt að 300 mg/kg/dag hjá karlkyns rottum og 200 mg/kg/dag hjá kvenkyns rottum fyrir og við mökun sem haldið var áfram hjá kvendýrum í gegnum líffæramyndun, engum aukaverkunum á frjósemi hjá karldýrum eða kvendýrum. Afturkræfar niðurstöður tengdar æxlunarfærum karl- og kvendýra komu fram, sem voru taldar tengjast arómatasahömlun. Hjá karldýrum komu fram afturkræfar smásæjar niðurstöður (hrörnun á sáðpíplum, uppsöfnun forsæðisfrumna, ódæmigerðir leifahnökrar í eistum og aukin tíðni frumuleifa í eistalyppum) sem samsvara óeðlilegum niðurstöðum úr mati á sæðisfrumum (minnkaður hreyfanleiki og þéttleiki sæðisfrumna, aukinn fjöldi óeðlilegra sæðisfrumna) við $AUC_{0-12klst.}$ gildi sem eru ≥ 23 -falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum. Hjá kvendýrum kom fram fækkun estrusstiga fyrir samlífi við $AUC_{0-12klst.}$ gildi sem eru 49-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum, og þessi breyting gekk til baka þegar skammtagjöf var hætt.

Í rannsóknunum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu fram breytingar á æxlunarfærum sem rekja má til arómatasahömlunar. Hjá karldýrum kom fram minnkun á þyngd aukakynkirtla og aukning á þyngd eistna, sem og smásæjar niðurstöður í eistum og aukakynkirtlum við $AUC_{0-12klst.}$ gildi sem eru $\geq 4,7$ -föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum. Hjá kvendýrum kom fram aukin þyngd eggjastokka og minnkuð legþyngd sem og smásæjar niðurstöður í eggjastokkum og leggöngum við $AUC_{0-12klst.}$ gildi sem eru 3,0-föld útsetning hjá mönnum. Allar niðurstöður voru afturkræfar.

Í eiturefnafræðilegri rannsókn á ungum sem hófst þegar þeir voru 7 daga gamlir og með meðferð sem stóð yfir fram að kynþroska, voru flestar meðferðartengdar niðurstöður taldar tengjast arómatasahömlun. Hjá karldýrum sáust smásæjar niðurstöður í eistum frá gjöf á lágskammtinum 30 mg/kg/dag (1,5-falt $AUC_{0-12klst.}$ hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum) og seinkun á kynþroska, óeðlilegar niðurstöður á sæðismati og breytingar á mökun og frjósemi sáust við ≥ 150 mg/kg/dag (≥ 22 -falt $AUC_{0-12klst.}$ hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum). Hjá kvendýrum komu fram breytingar á tíðahring við gjöf á háskammtinum 200 mg/kg/dag (60-falt $AUC_{0-12klst.}$ hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum). Allar metanlegar breytingar á æxlun voru afturkræfar eða að hluta til afturkræfar. Meðferðartengd minnkun á líkamsþyngd kom fram hjá karldýrum og aukning á líkamsþyngd kom fram hjá kvendýrum við ≥ 20 -falt $AUC_{0-12klst.}$ hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum og voru ekki afturkræfar hjá kvendýrum. Breytingar á beinum, þ.m.t. minnkaður þéttleiki og massi beina, komu fram við $\geq 1,5$ -falda útsetningu hjá mönnum hjá karldýrum og ≥ 20 -falda útsetningu hjá mönnum hjá kvendýrum. Þessar breytingar voru afturkræfar að fullu hjá kvendýrum, hjá karldýrum voru þær afturkræfar að fullu við 1,5-falda útsetningu hjá mönnum og afturkræfar að hluta til við hærri útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Mannitól (E421)
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Tríasetín
Índígókarmín (E132)

Prentblek

Gljálakk (E904)

Svart járnnoxíð (E172)

Ammóníumhýdroxíð (E527)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Mítapívat töflur eru afgreiddar í PVC/PCTFE/ál þynnuveskjum í öskjum.

Skammtatítrunar- og viðhaldspakkningar:

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Askja sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í 4 þynnuveskjum, sem hvert inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur.

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur

Askja sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í 4 þynnuveskjum, sem hvert inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur.

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur

Askja sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í 4 þynnuveskjum, sem hvert inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur.

Skammtaminnkunarpakkningar:

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Askja sem inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur í þynnuveski.

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur + Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver askja með 14 filmuhúðuðum töflum inniheldur:

7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 20 mg

7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur + Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver askja með 14 filmuhúðuðum töflum inniheldur:

7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 50 mg

7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 20 mg

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (pakkning með 56 × 5 mg filmuhúðuðum töflum)****1. HEITI LYFS**

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pyrukynd 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (pakkning með 56 × 5 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

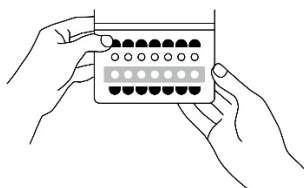
Filmuhúðuð tafla
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

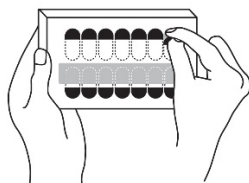
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakkanum við, FLETTU AF lausa flípanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna

ÞRÝSTA
FLETTA AF



SU
MÁ
ÞRI
MI
FI
FÖ
LAU

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (skammtaminnkunarpakkning með 7 × 5 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (skammtaminnkunarpakkning sem inniheldur 7 × 5 mg filmuhúðaðar töflur og skammtaminnkunarpakkning sem inniheldur 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmuhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

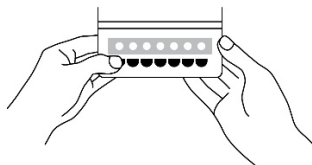
Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

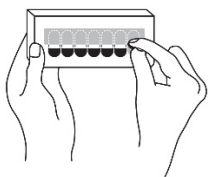
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakkanum við, FLETTU AF lausa flipanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna
Ein tafla á dag

ÞRÝSTA
FLETTA AF

Vika 1/Vika 2

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

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/22/1662/001 7 filmuhúðaðar töflur (7 × 5 mg filmuhúðaðar töflur)

EU/1/22/1662/003 14 filmuhúðaðar töflur (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (5 mg filmhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 5 mg
mítapívat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (pakkning með 56 × 20 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (pakning með 56 × 20 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

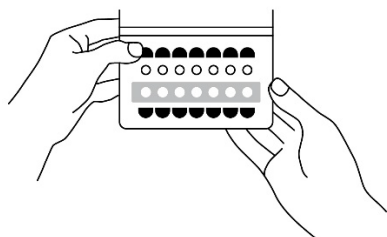
Filmuhúðuð tafla
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

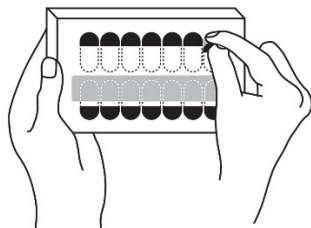
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakknum við, FLETTU AF lausa flípanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna

ÞRÝSTA
FLETTA AF



SU
MÁ
ÞRI
MI
FI
FÖ
LAU

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (skammtaminnkunarpakkning með 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).
Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Hver pakkning með 14 filmuhúðuðum töflum inniheldur:
7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 20 mg
7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 5 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (skammtaminnkunarpakkning sem inniheldur 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmuhúðaðar töflur og skammtaminnkunarpakkning sem inniheldur 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmuhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

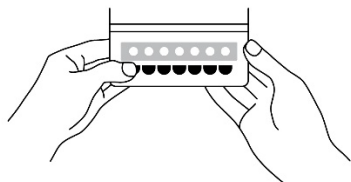
Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

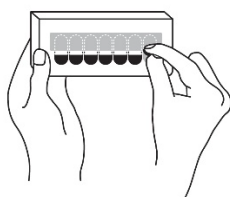
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakknum við, FLETTU AF lausa flípanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna

Ein tafla á dag

ÞRÝSTA
FLETTA AF

Vika 1/Vika 2

Dagur 1

Dagur 2

Dagur 3

Dagur 4

Dagur 5

Dagur 6

Dagur 7

Dagur 8

Dagur 9

Dagur 10

Dagur 11

Dagur 12

Dagur 13

Dagur 14

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/003 14 filmuhúðaðar töflur (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmuhúðaðar töflur)

EU/1/22/1662/005 14 filmuhúðaðar töflur (7 × 20 mg + 7 × 50 mg filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (20 mg filmuhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 20 mg
mítapívat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (pakkning með 56 × 50 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (pakning með 56 × 50 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

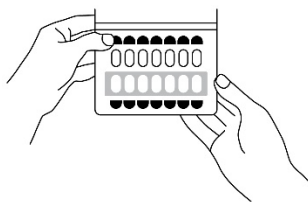
Filmuhúðuð tafla
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

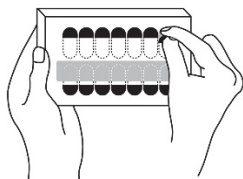
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakkanum við, FLETTU AF lausa flípanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna

ÞRÝSTA
FLETTA AF



SU
MÁ
ÞRI
MI
FI
FÖ
LAU

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (skammtaminnkunarpakkning með 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver 50 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívati (sem súlfat).
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Hver pakkning með 14 filmuhúðuðum töflum inniheldur:
7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 50 mg
7 filmuhúðaðar töflur af Pyrukynd 20 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUVESKI (skammtaminnkunarpakkning með 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmuhúðuðum töflum)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívati (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

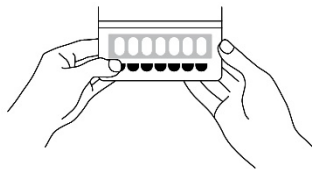
Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

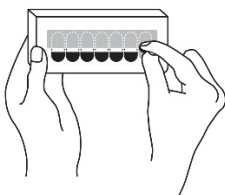
Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

LEIÐBEININGAR UM OPNUN

1. Notaðu þumalfingur til að ÞRÝSTA



2. Snúðu pakknum við, FLETTU AF lausa flípanum á bakhliðinni



3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna
Ein tafla á dag

ÞRÝSTA
FLETTA AF

Vika 1

Dagur 1
Dagur 2
Dagur 3
Dagur 4
Dagur 5
Dagur 6
Dagur 7

**6. SÉRSTÖK VARNADARORD UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1662/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pyrukynd 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (50 mg filmhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS

Pyrukynd 50 mg
mítapívat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur
Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur
Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur
mítapívat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pyrukynd og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pyrukynd
3. Hvernig nota á Pyrukynd
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pyrukynd
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pyrukynd og við hverju það er notað

Pyrukynd inniheldur virka efnið mítapívat.

Pyrukynd er notað til meðferðar hjá fullorðnum með arfgengan sjúkdóm sem kallast pýrúvatkínasaskortur. Sjúklingar með pýrúvatkínasaskort hafa breytingar á ensími í rauðu blóðkornunum sem kallast pýrúvatkínasi, sem valda því að það virkar ekki rétt. Þetta veldur því að rauðu blóðkornin brotna of hratt niður, ferli sem kallast rauðalosblóðleysi.

Pyrukynd hjálpar pýrúvatkínasaensíminu að virka betur. Það eykur orkuna í rauðu blóðkornunum og kemur í veg fyrir að þau brotni of hratt niður.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þú hefur spurningar um hvernig Pyrukynd virkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Pyrukynd

Ekki má nota Pyrukynd

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mítapívati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pyrukynd er notað.

Mikilvægt er að þú hættir ekki skyndilega að taka lyfið því það getur valdið því að blóðleysið versni, með skyndilegu niðurbroti rauðra blóðkorna (brátt rauðkornarof).

- Ef þú vilt hætta að taka Pyrukynd skaltu fyrst ræða við lækinn.
- Læknirinn mun segja þér hvernig þú átt að hætta töku lyfsins, venjulega með því að minnka skammtinn smám saman. Það er gert til að koma í veg fyrir aukaverkanir af völdum skyndilegs niðurbrots rauðra blóðkorna.

Sjá kafla 4 hér að neðan til að fá frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort mítapívat sé öruggt og virkt fyrir þau.

Notkun annarra lyfja samhliða Pyrukynd

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Einkum skaltu:

Láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem þau geta aukið hættuna á aukaverkunum Pyrukynd (eins og svefnleysi) eða geta komið í veg fyrir að Pyrukynd virki rétt:

- tiltekin lyf við sveppasýkingum - eins og ítrakónazól
- tiltekin lyf við berklum - eins og rífampisín
- tiltekin lyf við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði - eins og famótídín

Láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem Pyrukynd getur komið í veg fyrir að þessi lyf virki rétt:

- tiltekin róandi lyf - eins og mídazólám
- tiltekin getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón - eins og etínýlestradíól
- tiltekin krabbameinslyf til krabbameinsmeðferðar - eins og írinótekan, cýklófosfamíð, paklítaxel
- tiltekin lyf til að hjálpa þér við að hætta að reykja - eins og búprópíón
- tiltekin lyf við magasárum, brjóstsviða eða bakflæði - eins og ómeprazól
- tiltekin lyf við sykursýki af tegund 2 - eins og repaglíníð
- tiltekin blóðþynningarlyf - eins og warfarín, dabígafran etexílat
- tiltekin lyf fyrir hjartavandamál - eins og dígoxín
- tiltekin lyf til meðferðar við flogaveiki - eins og karbamazepín, fenýtóín, valpróínsýra
- tiltekin sterk verkjalyf - eins og alfentaníl
- tiltekin lyf notuð til að hindra höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu - eins og cýklósporín, sirolímus, takrólímus)
- tiltekin lyf notuð til meðferðar við óeðlilegum hjartslætti - eins og kínidín
- tiltekin lyf notuð til meðferðar við mígreni - eins og ergotamín
- tiltekin lyf notuð til meðferðar við langvarandi verkjum - eins og fentanýl
- tiltekin lyf notuð til að stjórna ósjálfráðum hreyfingum eða hljóðum - eins og pímozíð
- tiltekin lyf notuð til meðferðar við eða til að hindra þvagsýrugigtarköst - eins og colsisín

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er tekið.

Þú skalt forðast að verða þunguð meðan á meðferð með Pyrukynd stendur.

- Það er vegna þess að það gæti skaðað ófædda barnið.
- Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú verður þunguð á meðan þú tekur þetta lyf.

Brjóstagiöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef brjóstagiöf er fyrirhuguð. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólki eða hvaða áhrif það gæti haft á barnið.

Frjósemi

Á meðan á töku Pyrukynd stendur, getur það haft áhrif á getu konu til að verða þunguð og karls til að geta barn. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þungun er fyrirhuguð.

Getnaðarvörn fyrir konur

Ef þú getur orðið þunguð, þarft þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Pyrukynd. Þú þarft einnig að gera það í að minnsta kosti 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn.

Á meðan þú tekur Pyrukynd er hugsanlegt að sum getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón (eins og pillur) virki ekki eins vel og búist var við, sem þýðir að þú gætir átt á hættu að verða þunguð. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum varðandi aðferðir til getnaðarvarnar sem gætu hentað þér á meðan þú notar þetta lyf.

Akstur og notkun véla

Þú gætir átt í erfiðleikum með svefn (svefnleysi) meðan á meðferð með Pyrukynd stendur. Ef þetta gerist, skaltu fara varlega við akstur eða notkun véla.

Pyrukynd inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á Pyrukynd

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur af Pyrukynd er ein 5 mg tafla tvisvar á dag. Læknirinn gæti aukið skammtinn smám saman á nokkurra vikna fresti, byggt á niðurstöðum blóðprufa (magni blóðrauða) og hversu vel meðferðin virkar á sjúkdóminn, í að hámarki eina 50 mg töflu sem tekin er tvisvar á dag.

Þú skalt ekki hætta að taka lyfið nema læknirinn hafi gefið þér fyrirmæli um það.

Hvernig nota á lyfið

Pyrukynd er tekið inn.

- Gleypu töfluna í heilu lagi.
- Þú getur tekið hana með eða án matar.
- Ekki má kljúfa, mylja, tyggja eða leysa upp töflurnar.

Aldraðir

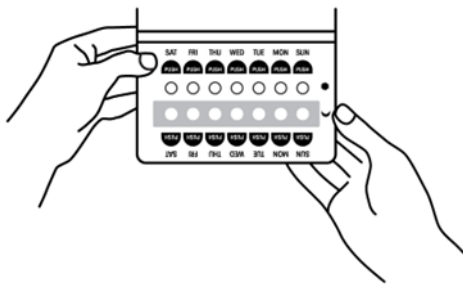
Pyrukynd hefur verið notað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga 65 ára og eldri. Engar vísbendingar eru um að aldraðir sjúklingar þurfi annan skammt en yngri fullorðnir einstaklingar.

Leiðbeiningar um hvernig opna á þynnurnar

Eftirfarandi myndir sýna hvernig á að taka töfluna úr þynnunni.

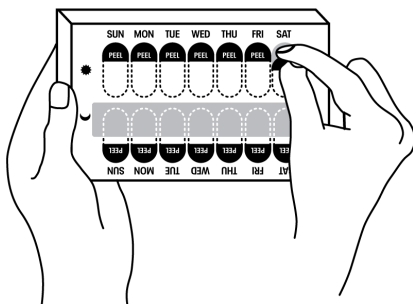
Finndu rétta þynnuvasann sem tilgreindur er með vikudegi og tíma dags, ef við á (morgun- eða kvöldskammtur, eins og sýnt er á þynnunni með sól- og tungltáknum). Hjá samsvarandi flipa:

1. ÞRÝSTU með þumalfingrinum.



Myndin hér að ofan sýnir innihald þynnuveskisins.

2. Snúðu pakkningunni við, FLETTU AF lausa flipanum á bakhliðinni.



Myndin hér að ofan sýnir bakhlið þynnuveskisins.

3. Þrýstu töflunni í gegnum þynnuna.

Ef tekinn er stærri skammtur af Pyrukynd en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Pyrukynd en mælt er fyrir um, skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næstu slysa- og bráðadeild. Taktu lyfjapakkninguna með þér svo að þú getir sýnt læknum hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Pyrukynd

- Ef þú gleymir að taka skammt og minna en 4 klst. eru liðnar, skaltu taka hann eins fljótt og auðið er.
 - Ef þú gleymir að taka skammt og meira en 4 klst. eru liðnar, skaltu ekki taka uppbótarskammt. Taktu næsta áætlaða skammt eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Pyrukynd

Þú mátt ekki hætta skyndilega að taka þetta lyf.

- Ef þú vilt hætta að taka Pyrukynd skaltu fyrst ræða við lækinn.
- Læknirinn mun segja þér hvernig þú átt að hætta töku lyfsins, venjulega með því að minnka skammtinn smám saman.

Það er gert til að koma í veg fyrir aukaverkanir af völdum skyndilegs niðurbrots rauðra blóðkorna. Sjá kafla 4 hér að neðan til að fá frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Minnkað magn af hormóninu estróni - sést í blóðprufum hjá körlum
- Ógleði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hitakóf
- Aukið magn af hormóninu testósteróni – sést í blóðprufum hjá körlum
- Minnkað magn af hormóninu estradíóli – sést í blóðprufum hjá körlum

Aukaverkanir sem geta komið fyrir ef þú hættir skyndilega að taka Pyrukynd

Ef þú hættir skyndilega að taka Pyrukynd geta einkennin m.a. verið:

- mikil þreyta
- húðin og augnhvítan verða gul (gula)
- bakverkur
- dökkt þvag.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhver þessara einkenna eftir að þú hættir að nota lyfið.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pyrukynd

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnuveskinu og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pyrukynd inniheldur

Virka innihaldsefnið er mítapívat.

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af mítapívati (sem súlfat).

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af mítapívati (sem súlfat).

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af mítapívati (sem súlfat).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmuhúðaðar töflur

Önnur innihaldsefni eru:

- *Töflukjarni*: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, mannítól (E421) og natríumsterýlfúmarat.

- *Filmuhúð*: hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, tríasetín, indígókarmín (E132).

- *Prentblek*: gljálakk (E904), svart járnoxíð (E172) og ammóníumhýdroxíð (E527).

Sjá kafla 2 „Pyrukynd inniheldur laktósa og natríum“.

Lýsing á útliti Pyrukynd og pakkningastærðir

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, bláar, filmuhúðaðar töflur, um það bil 5 mm í þvermál með „M5“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, bláar, filmuhúðaðar töflur, um það bil 8 mm í þvermál með „M20“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur eru ílangar, bláar, filmuhúðaðar töflur, um það bil 16 mm x 6,8 mm að stærð með „M50“ áprentuðu með svörtu bleki á aðra hliðina og ómerktar á hinni hliðinni.

Pakkningar til að hefja og halda áfram meðferð

Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnuveskjum sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur hvert um sig. Hver askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningar til að draga úr eða hætta meðferð

Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur eru einnig fáanlegar í þynnuveskjum sem innihalda 7 filmuhúðaðar töflur.

Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur + Pyrukynd 5 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnuveskjum sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur (7 filmuhúðaðar töflur með 20 mg + 7 filmuhúðaðar töflur af 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmuhúðaðar töflur + Pyrukynd 20 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnuveskjum sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur (7 filmuhúðaðar töflur með 50 mg + 7 filmuhúðaðar töflur af 20 mg).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.