

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten  
Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten  
Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 0,3 mg lactose (als monohydraat).

### Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 1,4 mg lactose (als monohydraat).

### Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 3,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

### Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 5 mm, met de opdruk 'M5' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

### Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 8 mm, met de opdruk 'M20' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

## Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 16 mm x 6,8 mm, met de opdruk 'M50' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Pyrukynd is geïndiceerd voor de behandeling van pyruvaatkinasedeficiëntie (PK-deficiëntie) bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen startdosis is 5 mg tweemaal daags oraal ingenomen.

Om het hemoglobinegehalte (Hb-gehalte) geleidelijk te verhogen en het effect te maximaliseren, moet Pyrukynd worden getitreerd door middel van opeenvolgende doses van 5 mg tweemaal daags, 20 mg tweemaal daags en 50 mg tweemaal daags, waarbij de dosis om de 4 weken wordt verhoogd (zie tabel 1). Het Hb-gehalte en de transfusiebehoefte moeten worden beoordeeld alvorens naar het volgende dosisniveau wordt verhoogd, aangezien sommige patiënten een normaal Hb-gehalte kunnen bereiken en behouden bij een dosis van 5 mg tweemaal daags of 20 mg tweemaal daags. De maximale aanbevolen dosis is 50 mg tweemaal daags.

De behandeling met Pyrukynd is bedoeld voor lange termijn. Pyrukynd moet worden gestaakt wanneer patiënten geen verbetering van hemolytische anemie ervaren bij de maximale aanbevolen dosis op basis van alle laboratoriumuitslagen en de klinische toestand van de patiënt, tenzij er een andere verklaring is voor het uitblijven van een respons (bijv. bloeding, operatie, andere gelijktijdige aandoeningen).

**Tabel 1: Schema voor dosistitratie en onderhoudsbehandeling**

<b>Duur</b>	<b>Dosistitratie en onderhoudsbehandeling</b>
Dag 1 tot week 4	<b>Alle patiënten:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg tweemaal daags</li></ul>
Week 5 tot week 8	Als het Hb-gehalte onder het normale bereik ligt of als de patiënt in de afgelopen 8 weken een transfusie nodig heeft gehad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Verhoog naar 20 mg tweemaal daags en behoud deze dosering gedurende 4 weken.</li></ul> Als het Hb-gehalte binnen het normale bereik ligt en als de patiënt in de afgelopen 8 weken geen transfusie nodig heeft gehad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Behoud 5 mg tweemaal daags.</li></ul>
Week 9 tot week 12	Als het Hb-gehalte onder het normale bereik ligt of als de patiënt in de afgelopen 8 weken een transfusie nodig heeft gehad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Verhoog naar 50 mg tweemaal daags en behoud deze dosering.</li></ul> Als het Hb-gehalte binnen het normale bereik ligt en als de patiënt in de afgelopen 8 weken geen transfusie nodig heeft gehad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Behoud de huidige dosis (5 mg tweemaal daags of 20 mg tweemaal daags).</li></ul>

<b>Duur</b>	<b>Dosistitratie en onderhoudsbehandeling</b>
Onderhoudsbehandeling	Als het Hb-gehalte daalt, moet worden overwogen om de dosis stapsgewijs te verhogen naar maximaal 50 mg tweemaal daags volgens bovenstaand schema.

#### *Onderbreking of stopzetting*

Om het risico op acute hemolyse zoveel mogelijk te beperken, moet abrupte onderbreking of stopzetting van de behandeling met Pyrukynd worden vermeden. De dosis moet worden afgebouwd om de behandeling met dit geneesmiddel geleidelijk stop te zetten over een periode van 1-2 weken (zie tabel 2). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van acute hemolyse met verergering van anemie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

**Tabel 2: Afbouwschema**

<b>Huidige dosis</b>	<b>Afbouwschema</b>		
	<b>Dag 1-7</b>	<b>Dag 8-14</b>	<b>Dag 15</b>
5 mg tweemaal daags	5 mg <b>eenmaal</b> daags	Stop	N.v.t.
20 mg tweemaal daags	20 mg <b>eenmaal</b> daags	5 mg <b>eenmaal</b> daags	Stop
50 mg tweemaal daags	50 mg <b>eenmaal</b> daags	20 mg <b>eenmaal</b> daags	Stop

N.v.t.: niet van toepassing.

#### *Vergeten dosis*

Indien een dosis Pyrukynd wordt vergeten, maar er minder dan 4 uur is verstreken na het geplande tijdstip, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend. Is de periode langer dan 4 uur, mag er geen vervangende dosis worden toegediend en moet de patiënt wachten tot de volgende geplande dosis. Vervolgens moet de patiënt zijn/haar normale doseringsschema volgen.

#### *Dosisaanpassingen wegens ongewenste voorvallen*

Indien een dosisverlaging nodig is wegens een ongewenst voorval en/of verdraagbaarheid kan de dosis worden verlaagd naar het volgende lagere dosisniveau, met name 20 mg tweemaal daags of 5 mg tweemaal daags.

Indien een patiënt de behandeling met het geneesmiddel moet stopzetten wegens een ongewenst voorval moet het afbouwschema (tabel 2) worden gevolgd. In situaties waarin het risico voor de patiënt als gevolg van het ongewenst voorval groter is dan het risico op acute hemolyse door plotse stopzetting van de toediening, kan de behandeling worden stopgezet zonder deze af te bouwen en moet de patiënt gecontroleerd worden op tekenen van acute hemolyse met verergering van anemie.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornissen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

##### *Nierfunctiestoornissen*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Pyrukynd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn niet-klinische onderzoeken bij jonge dieren uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Pyrukynd kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden gebroken, fijngemaakt, gekauwd of opgelost omdat er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn die andere toedieningswijzen ondersteunen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Acute hemolyse

Acute hemolyse gevolgd door anemie is waargenomen na abrupte onderbreking of stopzetting van de behandeling met Pyrukynd (zie rubriek 4.8). Abrupte onderbreking of stopzetting van de behandeling met Pyrukynd moet worden vermeden. Het wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen in plaats van de behandeling abrupt stop te zetten (zie rubriek 4.2). Indien de behandeling abrupt wordt stopgezet, moeten patiënten gecontroleerd worden op tekenen van acute hemolyse en anemie, met inbegrip van de volgende symptomen en klachten: geelzucht, icterus van sclera en donkere urine.

#### Werkzaamheid bij verschillende mutatiesoorten

Patiënten die homozygoot waren voor de R479H-mutatie of die 2 'non-missense'-mutaties hadden (zonder aanwezigheid van een andere 'missense'-mutatie) in het PKLR-gen werden uitgesloten voor deelname aan de 2 klinische fase 3-onderzoeken, *ACTIVATE* en *ACTIVATE-T*. In het klinische fase 2-onderzoek waren 10 proefpersonen opgenomen met 2 'non-missense'-mutaties (zonder aanwezigheid van een andere 'missense'-mutatie) in het PKLR-gen, en 5 proefpersonen die homozygoot waren voor de R479H-mutatie. Patiënten met deze mutaties hebben minder kans om te reageren op de behandeling met Pyrukynd (zie rubriek 5.1). De behandeling moet worden stopgezet als er geen klinisch voordeel wordt waargenomen (zie rubriek 4.2).

#### Geneesmiddelinteracties

##### *Hormonale anticonceptiva*

Mitapivat kan de systemische blootstelling aan hormonale anticonceptiva die gevoelige substraten zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) (bijv. ethinylestradiol) verlagen (zie rubriek 4.5). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het gebruik van aanvullende of alternatieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.6).

##### *Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening van bepaalde geneesmiddelen met mitapivat kan leiden tot een verhoogd risico op insomnie, veranderingen in de werkzaamheid van mitapivat of veranderingen in de werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Er moet rekening

worden gehouden met mogelijke geneesmiddelinteracties bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met mitapivat of andere geneesmiddelen die gelijktijdig met mitapivat worden toegediend.

#### Lactose

Pyrukynd bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Mitapivat wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Mitapivat induceert CYP3A4 en kan ook CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) induceren. Mitapivat kan CYP3A4 remmen. Mitapivat kan P-gp induceren en remmen (zie rubriek 5.2).

#### Effecten van andere geneesmiddelen op Pyrukynd

##### *CYP3A4-remmers*

Het effect van itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis mitapivat werd beoordeeld in een fase 1-onderzoek. Itraconazol verhoogde de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  en  $C_{max}$  van mitapivat respectievelijk 4,7 maal, 4,9 maal en 1,7 maal. Een verhoogde plasmablootstelling aan mitapivat kan de kans op insomnia verhogen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers met Pyrukynd moet worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-remmer onvermijdelijk is, moeten patiënten gecontroleerd worden op een verhoogd risico op insomnia (zie rubriek 4.2).

##### *CYP3A4-inductoren*

Het effect van rifampicine (een sterke CYP3A4-inductor) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis mitapivat werd beoordeeld in een fase 1-onderzoek. Rifampicine verlaagde de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  en  $C_{max}$  van mitapivat met respectievelijk 91%, 91% en 77%. Een verlaagde plasmablootstelling aan mitapivat kan de werkzaamheid van Pyrukynd verminderen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren met Pyrukynd moet worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-inductor onvermijdelijk is, moeten patiënten gecontroleerd worden op een verminderde werkzaamheid van mitapivat.

##### *Maagzuurremmers*

Mitapivat vertoont een pH-afhankelijke oplosbaarheid (zie rubriek 5.2) en gelijktijdige toediening met maagzuurremmers (bijv. famotidine) kan de absorptie van mitapivat verminderen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van Pyrukynd met geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, werd niet beoordeeld in een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties. Indien gelijktijdig gebruik van maagzuurremmers onvermijdelijk is, moeten patiënten gecontroleerd worden op een verminderde werkzaamheid van mitapivat.

#### Effecten van Pyrukynd op andere geneesmiddelen

##### *CYP3A4-substraten*

Mitapivat induceert CYP3A4 en kan dit ook remmen (zie rubriek 5.2) en gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. midazolam) kan de systemische blootstelling aan deze

geneesmiddelen wijzigen. Gelijktijdig gebruik van Pyrukynd met substraten van dit enzym werd niet beoordeeld in een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties. Alternatieve behandelingen die geen gevoelig substraat van CYP3A4 zijn, moeten worden overwogen tijdens de behandeling met Pyrukynd (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdige toediening van Pyrukynd met gevoelige CYP3A4-substraten onvermijdelijk is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral bij substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. alfentanil, carbamazepine, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus).

#### Hormonale anticonceptiva

Mitapivat kan de systemische blootstelling aan hormonale anticonceptiva die gevoelige substraten zijn van CYP3A4 (bijv. ethinylestradiol) wijzigen (zie rubriek 4.4) en kan de werkzaamheid ervan beïnvloeden (zie rubriek 4.6).

#### UGT1A1-, CYP2B6- en CYP2C-substraten

Op basis van in-vitro-gegevens kan mitapivat UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren (zie rubriek 5.2) en kan het de systemische blootstelling aan substraten van deze enzymen (bijv. irinotecan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], omeprazol [CYP2C19], repaglinide [CYP2C8], warfarine [CYP2C9]) verlagen. Gelijktijdig gebruik van Pyrukynd met substraten van deze enzymen werd niet beoordeeld in een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties. Alternatieve behandelingen die geen substraat van UGT1A1 of gevoelig substraat van CYP2B6 of CYP2C zijn, moeten worden overwogen tijdens de behandeling met Pyrukynd (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, moeten patiënten worden gecontroleerd op een verminderd therapeutisch effect van substraten van deze enzymen, vooral bij die met een smalle therapeutische breedte (bijv. irinotecan [UGT1A1], cyclofosfamide [CYP2B6], valproïnezuur [CYP2C19], paclitaxel [CYP2C8], warfarine en fenytoïne [CYP2C9]).

#### P-gp-substraten

Op basis van in-vitro-gegevens kan mitapivat P-gp induceren en remmen (zie rubriek 5.2) en kan het de systemische blootstelling aan substraten (bijv. dabigatranetexilaat) van dit transporteiwit wijzigen. Gelijktijdig gebruik van Pyrukynd met substraten van P-gp werd niet beoordeeld in een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties. Alternatieve behandelingen die geen P-gp-substraat zijn, moeten worden overwogen tijdens de behandeling met Pyrukynd (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdige toediening van Pyrukynd met P-gp-substraten onvermijdelijk is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral bij substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. colchicine, digoxine).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorkomen dat zij zwanger worden tijdens de behandeling met Pyrukynd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Pyrukynd en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis. Mitapivat kan de systemische blootstelling aan hormonale anticonceptiva die gevoelige substraten zijn van CYP3A4 verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5). Aanvullende of alternatieve anticonceptiemethoden moeten worden overwogen.

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mitapivat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Pyrukynd wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of mitapivat en/of de metabolieten ervan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Pyrukynd niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens over het effect van mitapivat op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek zijn omkeerbare effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen gebleken (zie rubriek 5.3). Tijdens het gebruik van mitapivat kan er een invloed zijn op het vermogen van een vrouw en een man om zwanger te worden of een kind te verwekken.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pyrukynd heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines als zij tijdens de behandeling met Pyrukynd last hebben van insomnia (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsbeoordeling van Pyrukynd is gebaseerd op ervaring uit een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met PK-deficiëntie die niet regelmatig een transfusie kregen (*ACTIVATE*) en een éénarmig klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen (*ACTIVATE-T*).

De bijwerking die het vaakst voorkwam in beide onderzoeken was insomnia (19,4%) en de afwijkende laboratoriumuitslagen die het vaakst werden waargenomen waren verlaagd oestron (mannen) (43,5%) en verlaagd oestradiol (mannen) (8,7%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in verband zijn gebracht met Pyrukynd in klinische onderzoeken bij patiënten met PK-deficiëntie zijn weergegeven in de tabel hieronder.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 3: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
Psychische stoornissen	Insomnia	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Opvlieger
Onderzoeken	Oestron verlaagd (mannen)	Bloed testosteron verhoogd (mannen)



Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
		Oestradiol verlaagd (mannen)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Acute hemolyse*

Abrupte onderbreking of stopzetting van de behandeling met Pyrukynd kan leiden tot acute hemolyse (zie rubriek 4.4). Voor richtlijnen over hoe de behandeling te onderbreken of stop te zetten, zie rubriek 4.2.

In een fase 2-onderzoek trad bij 2 van de 52 patiënten (3,8%) hemolyse op na plotselinge stopzetting van de toediening van Pyrukynd, waarvan 1 ernstige bijwerking van acute hemolyse. Bij beide patiënten die een startdosis Pyrukynd van 300 mg tweemaal daags kregen, werd tijdens de eerste 3 weken van de behandeling een snelle en aanzienlijke verhoging van het Hb-gehalte waargenomen. Hierop werd de behandeling met Pyrukynd plotseling stopgezet zonder af te bouwen, wat tot acute hemolyse met anemie leidde. Bij patiënten die later in hun behandelingskuur enkele doses Pyrukynd hadden gemist, of bij wie de dosis werd afgebouwd, traden geen voorvallen van acute hemolyse op.

##### *Veranderingen in geslachtshormoonspiegels*

Mitapivat is een zwakke aromataseremmer *in vitro*. In *ACTIVATE* werd bij 1 van de 16 mannen (6,3%) een verhoging van testosteron tot boven de normale waarden gezien en bij 2 van de 16 mannen (12,5%) en 9 van de 16 mannen (56,3%) werd een verlaging van respectievelijk oestradiol en oestron onder de ondergrens van de normaalwaarde gezien. In *ACTIVATE-T* werd bij 1 van de 7 mannen (14,3%) een verlaging van oestron onder de ondergrens van de normaalwaarde gezien. Deze veranderingen in de hormoonspiegels bleven in de loop van de onderzoeksperiode behouden. Bij patiënten die aan het einde van de hoofdperiode de behandeling met Pyrukynd stopzetten, waren de hormoonveranderingen omkeerbaar. De analyse van geslachtshormonen bij vrouwelijke patiënten was beperkt wegens de fysiologische variaties in hormoonspiegels die gedurende de normale menstruatiecyclus worden verwacht en wegens de verschillende soorten hormonale anticonceptiva die door de patiënten werden gebruikt.

##### *Insomnia*

In *ACTIVATE* werd insomnia met een vergelijkbare incidentie gemeld door patiënten die Pyrukynd kregen en patiënten die een placebo kregen. Insomnia werd gemeld bij 6 van de 27 patiënten (22,2%) in *ACTIVATE-T*. In een fase 2-onderzoek trad insomnia tijdens de hoofdperiode op bij 5 van de 27 patiënten (18,5%) die behandeld werden met 50 mg tweemaal daags en bij 16 van de 25 patiënten (64%) die behandeld werden met 300 mg tweemaal daags.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In klinische onderzoeken bij patiënten met PK-deficiëntie werden doses mitapivat tot 300 mg tweemaal daags beoordeeld. Gezonde vrijwilligers kregen tot 2.500 mg als een enkelvoudige dosis en 700 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen toegediend. Eén patiënt in een klinisch onderzoek nam 150 mg tweemaal daags in, een dosis die hoger is dan de aanbevolen dosis in dat onderzoek (50 mg tweemaal daags), en ondervond geen gerelateerde ongewenste voorvallen.

Patiënten die in klinische onderzoeken een dosis kregen die hoger was dan de aanbevolen maximale dosis van 50 mg tweemaal daags meldden ongewenste voorvallen die overeenkwamen met het veiligheidsprofiel van mitapivat bij alle patiënten.

Bij overdosering moeten patiënten een symptomatische behandeling krijgen en moeten er, indien nodig, gepaste ondersteunende maatregelen worden genomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, ATC-code: B06AX04

#### Werkingsmechanisme

Mitapivat is een pyruvaatkinaseactivator en werkt door rechtstreeks te binden aan het pyruvaatkinasetetrameer. Bij PK-deficiëntie is de rode bloedcel (RBC)-vorm van pyruvaatkinase (PKR) gemuteerd, met een verlaagd adenosinetrifosfaatgehalte (ATP-gehalte), een verkorte levensduur van de rode bloedcellen en chronische hemolyse tot gevolg. Mitapivat verbetert de energiehomeostase van de rode bloedcellen door de PKR-activiteit te verhogen.

#### Farmacodynamische effecten

Bij gezonde vrijwilligers werden na toediening van mitapivat tot de evenwichtstoestand werd bereikt een verlaging van het 2,3-difosfoglyceraatgehalte en een verhoging van het ATP-gehalte waargenomen. Veranderingen in deze farmacodynamische markers worden niet significant geacht voor de beoordeling van de werking bij proefpersonen met PK-deficiëntie, die uitsluitend op klinische parameters moet worden gebaseerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Pyrukynd is beoordeeld in 2 multinationale klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met PK-deficiëntie: *ACTIVATE* en *ACTIVATE-T*.

#### *Patiënten met PK-deficiëntie die niet regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE)*

De werkzaamheid van Pyrukynd is onderzocht in een multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (*ACTIVATE*) bij 80 volwassen patiënten met PK-deficiëntie die niet regelmatig een transfusie kregen, hetgeen gedefinieerd werd als niet meer dan 4 transfusies in de periode van 52 weken voorafgaand aan de behandeling en geen enkele transfusie in de periode van 3 maanden voorafgaand aan de behandeling. Patiënten werden geïncludeerd bij gedocumenteerde aanwezigheid van ten minste 2 mutante allelen in het PKLR-gen, waarvan ten minste 1 een 'missense'-mutatie was, en een Hb-gehalte van minder dan of gelijk aan 100 g/l. Patiënten die homozygoot waren voor de R479H-mutatie of die 2 'non-missense'-mutaties hadden (zonder aanwezigheid van een andere 'missense'-mutatie) in het PKLR-gen werden uitgesloten van het onderzoek omdat deze patiënten geen Hb-respons bereikten (verandering in Hb van  $\geq 1,5$  g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde bij  $> 50\%$  van de bepalingen) in het fase 2-onderzoek ter bepaling van het dosisbereik. De randomisatie werd gestratificeerd naar het gemiddelde van de Hb-gehalten bij de screening ( $< 85$  vs.  $\geq 85$  g/l) en de PKLR-genmutatiecategorie (missense/missense vs. missense/non-missense). Na een dosistitratieperiode met 2 opeenvolgende stappen voor verhoging van het dosisniveau tot 50 mg tweemaal daags, bleven de patiënten gedurende 12 weken op een vaste dosis Pyrukynd staan.

Van de 80 patiënten met PK-deficiëntie werden er 40 gerandomiseerd naar Pyrukynd. Vijfendertig van de 40 patiënten (87,5%) die Pyrukynd kregen toegediend, kregen na de dosistitratieperiode een

geoptimaliseerde dosis van 50 mg tweemaal daags. De mediane duur van de behandeling met Pyrukynd was 24,1 weken (tussen 23,6 en 27,4 weken). In totaal werden 30 patiënten (75%) gedurende > 24 weken blootgesteld aan Pyrukynd. Onder de 80 gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 32,5 jaar (tussen 18 en 78) en 40% was een man. Bij 87,5% van de patiënten werd het ras gemeld: 75% was blank, 10% Aziatisch, 1,3% Hawaïaans of overig Pacifisch en 1,3% was een ander ras.

De ziektekenmerken in de uitgangssituatie zijn weergegeven in tabel 4.

**Tabel 4: Ziektekenmerken in de uitgangssituatie bij patiënten met PK-deficiëntie die niet regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE)**

Ziektekenmerken in de uitgangssituatie <sup>1</sup>	Totaal N=80
<b>Hemoglobine (g/l), n</b>	80
Mediaan	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
<b>PKLR-genotype, n (%)</b>	
Missense/missense	55 (68,8)
Missense/non-missense	25 (31,3)
<b>Reticulocyten (fractie van 1), n</b>	80
Mediaan	0,4009
(min, max)	(0,038; 0,827)
<b>Indirect bilirubine (µmol/l), n</b>	76
Mediaan	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
<b>LDH (U/l), n</b>	79
Mediaan	223,5
(min, max)	(101,0; 1190,5)
<b>Haptoglobine (g/l), n</b>	80
Mediaan	0,030
(min, max)	(0,03; 0,70)
<b>Ferritine (µg/l), n</b>	77
Mediaan	479,420
(min, max)	(21,36; 5890,25)
<b>Femorale T-scorecategorie volgens DXA, n (%)</b>	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Ontbrekend	1 (1,3)
<b>Voorgeschiedenis van splenectomie, n (%)</b>	58 (72,5)
<b>Voorgeschiedenis van cholecystectomie, n (%)</b>	58 (72,5)
<b>Eerdere chelatietherapie, n (%)</b>	15 (18,8)

DXA: 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie, LDH: lactaatdehydrogenase.

<sup>1</sup> n is het aantal patiënten zonder ontbrekende gegevens.

Het primaire eindpunt voor Hb-respons werd gedefinieerd als een verhoging van het Hb-gehalte van ≥ 15 g/l die vanaf de uitgangssituatie behouden bleef bij 2 of meer geplande bepalingen (week 16, 20 en 24) tijdens de periode met vaste dosering zonder transfusies. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met PK-deficiëntie die niet regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE)**

	<b>Pyrukynd<sup>1</sup></b> N=40	<b>Placebo<sup>1</sup></b> N=40	<b>Vershil<sup>1</sup></b>	
<b>Primaire eindpunt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Aangepast verschil<sup>2</sup></b> <b>(95%-BI)</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Hb-respons</b>	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
<b>Secundaire eindpunten<sup>3</sup></b>	<b>KK-gemiddelde</b> <b>95%-BI</b>	<b>KK-gemiddelde</b> <b>95%-BI</b>	<b>Vershil in</b> <b>KK-gemiddelde</b> <b>(95%-BI)</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Hemoglobine (g/l)</b>	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
<b>Indirect bilirubine (µmol/l)</b>	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
<b>Reticulocyten (fractie van 1)</b>	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
<b>LDH (U/l)</b>	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
<b>Haptoglobine (g/l)</b>	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

BI: betrouwbaarheidsinterval, Hb: hemoglobine, LDH: lactaatdehydrogenase, KK-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde.

<sup>1</sup> Alle p-waarden zijn tweezijdig.

<sup>2</sup> Verschil aangepast voor stratificatiefactoren bij randomisatie.

<sup>3</sup> De secundaire eindpunten bestaan uit de gemiddelde verandering in Hb, indirect bilirubine, reticulocyten, LDH en haptoglobine ten opzichte van de uitgangswaarde in week 16, 20 en 24.

Tijdens het onderzoek kregen 2 patiënten (5,0%) in de groep die Pyrukynd kreeg en 7 patiënten (17,5%) in de placebogroep een transfusie.

Vijftien van de 16 patiënten met een Hb-respons in *ACTIVATE* namen deel aan een extensieonderzoek op lange termijn en werden beoordeeld op het behoud van de respons. Dertien patiënten behielden een verhoging van het Hb-gehalte ten opzichte van de uitgangswaarde die hoger was dan de responsdrempel van  $\geq 15$  g/l bij de laatste beschikbare Hb-bepaling zonder dat een transfusie nodig was. De mediane duur van de respons voor de 16 patiënten met Hb-respons bedroeg 6,9 maanden (tussen 3,3 en 18,4+ maanden).

#### *Patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE-T)*

De werkzaamheid van Pyrukynd is onderzocht in een multinationalaal, éénarmig klinisch onderzoek (*ACTIVATE-T*) bij 27 volwassen patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen. Patiënten die regelmatig een transfusie kregen, werden gedefinieerd als patiënten met minimaal 6 transfusie-episodes en een geschiedenis van transfusies die gemiddeld niet vaker dan eenmaal om de 3 weken plaatsvonden gedurende de periode van 52 weken voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming. Er golden geen beperkingen voor het aantal RBC-eenheden dat gedurende de periode van 52 weken voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming werd ontvangen. Patiënten werden geïncludeerd bij gedocumenteerde aanwezigheid van ten minste 2 mutante allelen in het PKLR-gen, waarvan ten minste 1 een 'missense'-mutatie was. Patiënten die homozygoot waren voor de R479H-mutatie of die 2 'non-missense'-mutaties hadden (zonder aanwezigheid van een andere 'missense'-mutatie) in het PKLR-gen werden uitgesloten van het onderzoek omdat deze patiënten geen Hb-respons bereikten (verandering in Hb  $\geq 1,5$  g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde bij  $> 50\%$  van de bepalingen) in het fase 2-onderzoek ter bepaling van het dosisbereik. Na een dosistitratieperiode

met 2 opeenvolgende stappen voor verhoging van het dosisniveau tot 50 mg tweemaal daags, bleven de patiënten gedurende 24 weken op een vaste dosis Pyrukynd staan.

Bij de 27 patiënten die behandeld werden, bedroeg de mediane duur van de behandeling met Pyrukynd 40,3 weken (tussen 16,3 en 46,3 weken). In totaal werden 20 patiënten (74,1%) gedurende > 40 weken blootgesteld aan Pyrukynd. Vijfentwintig van de 27 patiënten (92,6%) die Pyrukynd kregen toegediend, kregen na de dosistitratieperiode een geoptimaliseerde dosis van 50 mg tweemaal daags. De mediane leeftijd was 36 jaar (tussen 18 en 68 jaar) en 25,9% was een man. Bij 85,2% van de patiënten werd het ras gemeld: 74,1% was blank en 11,1% Aziatisch. De ziektekenmerken in de uitgangssituatie zijn weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Ziektekenmerken in de uitgangssituatie bij patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE-T)**

Ziektekenmerken in de uitgangssituatie <sup>1</sup>	Pyrukynd N=27
<b>Hemoglobine (g/l), n</b>	27
Mediaan	91,0
(min, max)	(74; 109)
<b>PKLR-genotype, n (%)</b>	
Missense/missense	20 (74,1)
Missense/non-missense	7 (25,9)
<b>Ferritine (µg/l), n</b>	18
Mediaan	748,445
(min, max)	(163,42; 5357,04)
<b>Transfusiebelasting</b>	
<b>Aantal transfusie-episodes gestandaardiseerd naar 24 weken, n</b>	27
Mediaan	4,15
(min, max)	(2,8; 7,8)
<b>Aantal getransfundeerde RBC-eenheden gestandaardiseerd naar 24 weken, n</b>	27
Mediaan	6,92
(min, max)	(2,8; 20,3)
<b>Femorale T-scorecategorie volgens DXA, n (%)</b>	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
Ontbrekend	1 (3,7)
<b>Voorgeschiedenis van splenectomie, n (%)</b>	21 (77,8)
<b>Voorgeschiedenis van cholecystectomie, n (%)</b>	23 (85,2)
<b>Eerdere chelatietherapie, n (%)</b>	24 (88,9)

DXA: 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie, RBC: rode bloedcel.

<sup>1</sup> n is het aantal patiënten zonder ontbrekende gegevens.

Het primaire eindpunt voor een transfusiebeperkende respons werd gedefinieerd als een vermindering van het aantal RBC-eenheden dat getransfundeerd werd tijdens de periode met vaste dosering met ≥ 33% in vergelijking met de historische transfusiebelasting gestandaardiseerd naar 24 weken.

De werkzaamheidsresultaten voor patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen, zijn weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met PK-deficiëntie die regelmatig een transfusie kregen (ACTIVATE-T)**

Eindpunt	Pyrukynd N=27
<b>Patiënten met een transfusiebeperkende respons, n (%)</b> 95%-BI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
<b>Procentuele vermindering van het aantal RBC-eenheden t.o.v. de uitgangssituatie<sup>1</sup></b> ≥ 33 tot < 50%, n (%) ≥ 50, n (%) <sup>2</sup>	1 (3,7) 10 (37,0)
<b>Patiënten die transfusievrij waren, n (%)</b> 95%-BI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

BI: betrouwbaarheidsinterval, RBC: rode bloedcel.

<sup>1</sup> Berekend als het totale aantal getransfundeerde RBC-eenheden in de 52 weken voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming, gestandaardiseerd naar 24 weken.

<sup>2</sup> Eén patiënt met een vermindering van het aantal RBC-eenheden van ≥ 50% ten opzichte van de uitgangssituatie was een non-responder in de analyse van het primaire eindpunt (transfusiebeperkende respons), omdat deze patiënt < 12 weken behandeling had gekregen in de periode met vaste dosering.

Alle 6 proefpersonen (22,2%) die transfusievrij waren in *ACTIVATE-T* bleven transfusievrij in een extensieonderzoek op lange termijn. Voor de 6 patiënten bedroeg de mediane duur van de respons 17,0 maanden (tussen 11,5+ en 21,8+ maanden).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pyrukynd in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van PK-deficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Ouderen

In klinische onderzoeken met Pyrukynd werden onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van mitapivat is bepaald bij gezonde volwassenen en patiënten met PK-deficiëntie. Na orale toediening wordt mitapivat gemakkelijk geabsorbeerd, uitgebreid gedistribueerd en vertoont het een lage klaring.

Bij herhaalde dosering werd auto-inductie van de mitapivatklaring gezien.

De farmacokinetiek van mitapivat vertoonde een lage tot matige variabiliteit bij gezonde, volwassen proefpersonen.

#### Absorptie

Mitapivat werd gemakkelijk geabsorbeerd na een enkelvoudige dosis en na meervoudige doses bij gezonde proefpersonen en patiënten met PK-deficiëntie. De mediane  $T_{max}$ -waarden in de evenwichtstoestand waren 0,5 tot 1 uur na toediening voor het onderzochte dosisbereik (5 mg tot 700 mg tweemaal daags).

De absolute biologische beschikbaarheid na een enkelvoudige dosis bedroeg ongeveer 73%.

Mitapivat vertoont een pH-afhankelijke oplosbaarheid. Tot pH 5,5 wordt een hoge oplosbaarheid waargenomen, die afneemt bij een hogere pH, wat de absorptie van mitapivat kan verminderen.

#### Effect van voedsel

Na toediening van een enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen met een vetrijke maaltijd (ongeveer 900 tot 1 000 totale calorieën, met 500 tot 600 calorieën van vet, 250 calorieën van koolhydraten en 150 calorieën van eiwitten) was er geen verandering in de  $AUC_{\infty}$ , terwijl de  $C_{max}$  van mitapivat met 42% verminderde. Toediening van Pyrukynd met een vetrijke maaltijd had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van mitapivat.

#### Distributie

Mitapivat bindt in sterke mate aan eiwitten (97,7%) in plasma met een lage RBC-verdeling. Het gemiddelde distributievolume was 135 l.

#### Biotransformatie

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat mitapivat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4. Na een enkelvoudige orale dosis radioactief gemerkt mitapivat van 120 mg toegediend aan gezonde proefpersonen was onveranderd mitapivat het belangrijkste circulerende bestanddeel.

#### *In-vitro-onderzoek naar geneesmiddelinteracties*

#### Metabole routes

Mitapivat induceert CYP3A4 en kan ook CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGT1A1 induceren. Mitapivat kan CYP3A4 remmen.

#### Geneesmiddeltransportsystemen

Mitapivat is een substraat van P-gp en kan P-gp induceren en remmen.

#### Eliminatie

Mitapivat heeft een gemiddelde halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) die varieert van 16,2 tot 79,3 uur na toediening van een enkelvoudige orale dosis (5 tot 2.500 mg) aan gezonde proefpersonen in nuchtere toestand. De mediane schijnbare klaring (CL/F) afgeleid van de populatiefarmacokinetiek in de evenwichtstoestand bedroeg 11,5, 12,7 en 14,4 l/uur voor respectievelijk 5 mg tweemaal daags, 20 mg tweemaal daags en 50 mg tweemaal daags.

Na een enkelvoudige orale toediening van radioactief gemerkt mitapivat aan gezonde proefpersonen werd van de toegediende radioactieve dosis in totaal 89,1% uitgescheiden, waarvan 49,6% in de urine (2,6% onveranderd) en 39,6% in de feces (minder dan 1% onveranderd).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en  $C_{max}$  van mitapivat namen op dosisproportionele wijze toe in het klinisch relevante dosisbereik van 5 tot 50 mg tweemaal daags bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met PK-deficiëntie.

#### Speciale populaties

Er zijn geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van mitapivat waargenomen op basis van leeftijd, geslacht, ras of lichaamsgewicht.

### *Ouderen*

Er waren 5 patiënten van 65 jaar of ouder die mitapivat hebben gekregen in de klinische onderzoeken *ACTIVATE* en *ACTIVATE-T*. Bij deze patiënten zijn geen verschillen in de farmacokinetiek waargenomen in vergelijking met jongere patiënten.

### *Leverfunctiestoornissen*

De farmacokinetiek van mitapivat bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis is niet onderzocht.

### *Nierfunctiestoornissen*

De effecten van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van mitapivat zijn beoordeeld in het kader van de populatiefarmacokinetische analyses. Er waren 24 patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $\geq 60$  tot  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en 4 patiënten met een matige (eGFR  $\geq 30$  tot  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis. De AUC in de evenwichtstoestand was vergelijkbaar bij patiënten met een normale nierfunctie en met een lichte nierfunctiestoornis. Het geometrisch gemiddelde voor de AUC in de evenwichtstoestand bij het kleiner aantal patiënten met een matige nierfunctiestoornis was hoger dan dat voor patiënten met een normale nierfunctie, maar lag binnen het bereik van de AUC's in de evenwichtstoestand die zijn waargenomen voor patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van mitapivat bij kinderen en adolescente patiënten jonger dan 18 jaar is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Mitapivat was niet carcinogeen voor transgene rasH2-muizen bij tweemaaldaagse toediening gedurende ten minste 26 weken tot de hoogste totale dagelijkse dosis van 500 mg/kg/dag bij mannelijke muizen (6,4-voudig verschil met de blootstelling bij de mens) en 250 mg/kg/dag bij vrouwelijke muizen (2,6-voudig verschil met de blootstelling bij de mens).

In het 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werden proliferatieve en neoplastische letsels waargenomen in de lever, schildklier, eierstokken en pancreas. Bevindingen in de lever en schildklier werden toegeschreven aan de inductie van het CYP-enzym en werden beschouwd als knaagdierspecifiek. In de eierstokken werd een verhoogde incidentie en/of ernst van hyperplasie van granulosa-cellen en/of granulosa-luteïne-cellen waargenomen bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden van mitapivat die  $> 100$  maal hoger waren dan het bereik dat bij de mens werd waargenomen bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 50 mg tweemaal daags. Goedaardige acinaire hyperplasie en adenomen in de exocriene pancreas werden met een verhoogde incidentie en/of ernst waargenomen bij mannetjes in alle dosisgroepen (30, 100 en 300 mg/kg/dag): er werd geen 'no-effect level' bepaald. De incidentie van de pancreasbevindingen lag alleen buiten het bereik dat historisch is waargenomen bij de testsoort bij 300 mg/kg/dag (47 maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD). De relevantie van de pancreasbevindingen voor de mens is niet bekend.

Mitapivat was niet mutageen in een *in vitro* bacteriële reverse-mutatietest (Ames-test). Mitapivat was niet clastogeen in een *in vitro* micronucleustest met humane lymfocyten noch in een *in vivo* micronucleustest met beenmerg van ratten.

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling werden ongewenste voorvallen bij de foetus waargenomen bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden die 63 maal (ratten) en 3,1 maal (konijnen) hoger waren dan de AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden bij de mens bij de MRHD.



In een onderzoek naar embryofoetale toxiciteit bij ratten ging orale toediening van mitapivat gepaard met ongewenste voorvallen bij de foetus, waaronder een vermindering van het gemiddelde aantal en de worpgrootte van levensvatbare foetussen, een lager gemiddeld foetaal gewicht en externe, wekedelen- en skeletmisvormingen die verband hielden met het onderzoeksmiddel. De maternale en foetale 'no-observed adverse effect level' (NOAEL) werd vastgesteld bij een dosis van 50 mg/kg/dag (13 maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD).

In een onderzoek naar embryofoetale toxiciteit bij konijnen leidde orale toediening van mitapivat tot een lager gemiddeld foetaal lichaamsgewicht. Er werden geen effecten op de foetale morfologie waargenomen. De maternale en foetale NOAEL werden vastgesteld bij een dosis van 60 mg/kg/dag (1,5 maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD).

Bij ratten is gebleken dat mitapivat perinatale mortaliteit induceert als gevolg van geneesmiddelgeïnduceerde dystocie/verlengde baring, zowel in pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken als in onderzoeken naar toxiciteit bij jonge dieren bij doses van  $\geq 50$  mg/kg/dag ( $\geq 20$  maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD).

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling leidde tweemaaldaagse, orale toediening van doses mitapivat tot 300 mg/kg/dag bij mannelijke ratten en tot 200 mg/kg/dag bij vrouwelijke ratten vóór en tijdens de paring, en bij de wijfjes tot en met de organogenese, tot geen enkel ongewenst voorval met betrekking tot de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke dieren. Er werden omkeerbare bevindingen met betrekking tot de voortplantingsorganen van mannetjes en wijfjes waargenomen, die geacht werden verband te houden met aromataseremming. Bij de mannetjes werden omkeerbare microscopische bevindingen (degeneratie van de zaadbuisjes, spermatidenretentie, atypische restlichamen in de testes en een verhoogde incidentie van celresten in de epididymides) waargenomen die correleerden met afwijkende bevindingen bij spermaonderzoek (verminderde spermamotiliteit en -dichtheid, verhoogd aantal abnormale zaadcellen) bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden die  $\geq 23$  maal hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Bij de wijfjes werd een lager aantal oestrusstadia vóór cohabitatie opgemerkt bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden die 49 maal hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Deze verandering verdween na stopzetting van de toediening.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden veranderingen in de voortplantingsorganen waargenomen die werden toegeschreven aan aromataseremming. Bij de mannetjes werden een lager gewicht van de accessoire geslachtsklieren en een hoger gewicht van de testes gezien alsook microscopische bevindingen in de testes en accessoire geslachtsklieren bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden die  $\geq 4,7$  maal hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Bij de wijfjes werden een hoger gewicht van de eierstokken en een lager gewicht van de baarmoeder gezien, alsook microscopische bevindingen in de eierstokken en vagina bij AUC<sub>0-12uur</sub>-waarden die 3,0 maal hoger waren dan de blootstelling bij de mens. Alle bevindingen waren omkeerbaar.

In een onderzoek naar toxicologie bij jonge ratten van 7 dagen oud die behandeld werden tot ze geslachtsrijp waren, werden de meeste behandelingsgerelateerde bevindingen geacht verband te houden met aromataseremming. Bij de mannetjes werden microscopische bevindingen in de testes waargenomen vanaf het lage dosisniveau van 30 mg/kg/dag (1,5 maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD), terwijl een vertraagde geslachtsrijpheid, afwijkende bevindingen bij spermaonderzoek en veranderingen in de paring en vruchtbaarheid werden waargenomen bij  $\geq 150$  mg/kg/dag ( $\geq 22$  maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD). Bij de wijfjes werden veranderingen in de oestriscyclus waargenomen bij het hoge dosisniveau van 200 mg/kg/dag (60 maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD). Alle evalueerbare reproductieve veranderingen waren omkeerbaar of gedeeltelijk omkeerbaar. Een behandelingsgerelateerde afname van het lichaamsgewicht bij de mannetjes en toename van het lichaamsgewicht bij de wijfjes werden waargenomen bij  $\geq 20$  maal de AUC<sub>0-12uur</sub> bij de mens bij de MRHD. Deze veranderingen waren niet omkeerbaar bij de wijfjes. Botveranderingen, waaronder een verminderde botdichtheid en botmassa, werden bij mannetjes waargenomen bij

≥ 1,5 maal de blootstelling bij de mens en bij wijfjes bij ≥ 20 maal de blootstelling bij de mens. Deze veranderingen waren volledig omkeerbaar bij de wijfjes, terwijl ze bij de mannetjes volledig omkeerbaar waren bij 1,5 maal de blootstelling bij de mens en gedeeltelijk omkeerbaar waren bij hogere blootstellingsniveaus.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium  
Mannitol (E421)  
Natriumstearylfumaaraat

#### Filmomhulling

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Triacetine  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

#### Drukinkt

Schellak (E904)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Ammoniumhydroxide (E527)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Mitapivat tabletten worden geleverd in blistermapjes van PVC/PCTFE/Al in dozen.

Verpakkingen voor dosistitratie en onderhoudsbehandeling:

#### Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Doos met 56 filmomhulde tabletten in 4 blistermapjes met elk 14 filmomhulde tabletten.

#### Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten

Doos met 56 filmomhulde tabletten in 4 blistermapjes met elk 14 filmomhulde tabletten.

#### Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten

Doos met 56 filmomhulde tabletten in 4 blistermapjes met elk 14 filmomhulde tabletten.

Afbouwverpakkingen:

#### Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Doos met 7 filmomhulde tabletten in een blistermapje.

#### Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten + Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Elke doos met 14 filmomhulde tabletten bevat:

7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 20 mg

7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 5 mg

#### Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten + Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten

Elke doos met 14 filmomhulde tabletten bevat:

7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 50 mg

7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 20 mg

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (verpakking van 56 × 5 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (verpakking van 56 × 5 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

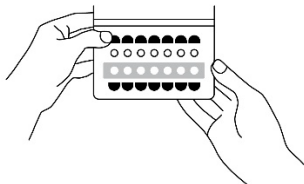
Filmomhulde tablet  
14 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

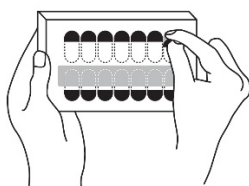
De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN

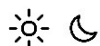


2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie

DRUK  
TREK LOS



ZON  
MA  
DI  
WOE  
DON  
VRIJ  
ZAT

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Bewaren beneden 25 °C.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (afbouwverpakking van 7 × 5 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
7 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



## **GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (afbouwverpakking met 7 × 5 mg filmomhulde tabletten en afbouwverpakking met 7 × 20 mg en 7 × 5 mg filmomhulde tabletten)**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

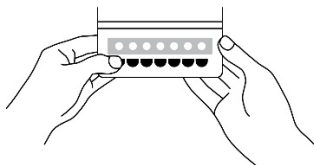
Filmomhulde tablet  
7 filmomhulde tabletten

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

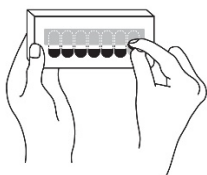
De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

#### **INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN



2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie  
Eén tablet per dag

DRUK  
TREK LOS

**Week 1/Week 2**

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

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/001 7 filmomhulde tabletten (7 x 5 mg filmomhulde tabletten)  
EU/1/22/1662/003 14 filmomhulde tabletten (7 x 5 mg + 7 x 20 mg filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN (5 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 5 mg  
mitapivat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (verpakking van 56 × 20 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (verpakking van 56 × 20 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

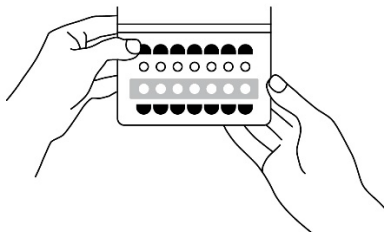
Filmomhulde tablet  
14 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

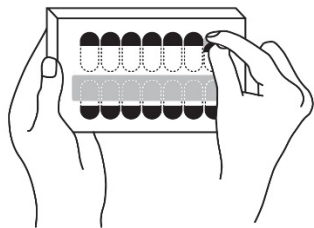
**INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN





2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie

DRUK  
TREK LOS



ZON  
MA  
DI  
WOE  
DON  
VRIJ  
ZAT

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (afbouwverpakking met 7 × 20 mg en 7 × 5 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg  
filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).  
Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tablet**

Elke verpakking van 14 filmomhulde tabletten bevat:  
7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 20 mg  
7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 5 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

## **GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (afbouwverpakking met 7 × 20 mg en 7 × 5 mg filmomhulde tabletten en afbouwverpakking met 7 × 50 mg en 7 × 20 mg filmomhulde tabletten)**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

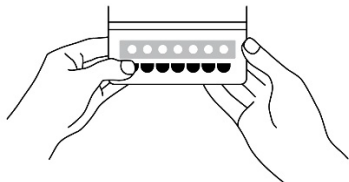
Filmomhulde tablet  
7 filmomhulde tabletten

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

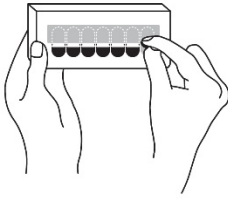
De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

#### **INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN



2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie

Eén tablet per dag

DRUK  
TREK LOS

**Week 1/Week 2**

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

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/003 14 filmomhulde tabletten (7 x 5 mg + 7 x 20 mg filmomhulde tabletten)  
EU/1/22/1662/005 14 filmomhulde tabletten (7 x 20 mg + 7 x 50 mg filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN (20 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 20 mg  
mitapivat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (verpakking van 56 × 50 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (verpakking van 56 × 50 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

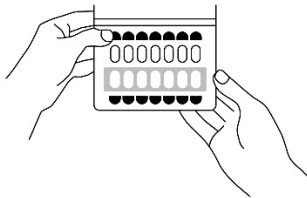
Filmomhulde tablet  
14 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

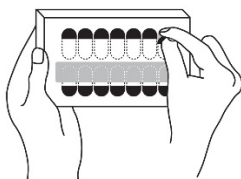
De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN



2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie

DRUK  
TREK LOS



ZON  
MA  
DI  
WOE  
DON  
VRIJ  
ZAT

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS (afbouwverpakking met 7 × 50 mg en 7 × 20 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg  
filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).  
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tablet**

Elke verpakking van 14 filmomhulde tabletten bevat:  
7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 50 mg  
7 filmomhulde tabletten van Pyrukynd 20 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERMAPJE (afbouwverpakking met 7 × 50 mg en 7 × 20 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten  
mitapivat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

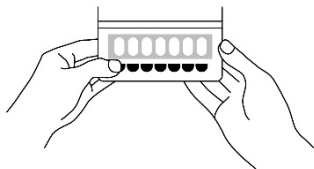
Filmomhulde tablet  
7 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

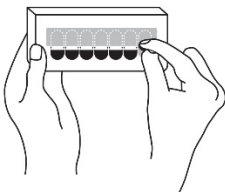
De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN**

1. Gebruik uw duim om te DRUKKEN



2. Draai de verpakking om, TREK het lipje aan de achterkant LOS



3. Druk de tablet door de folie  
Eén tablet per dag

DRUK  
TREK LOS

**Week 1**

Dag 1  
Dag 2  
Dag 3  
Dag 4  
Dag 5  
Dag 6  
Dag 7

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Bewaren beneden 25 °C.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1662/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN (50 mg filmomhulde tabletten)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pyrukynd 50 mg  
mitapivat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten**  
**Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten**  
**Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten**  
mitapivat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pyrukynd en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Pyrukynd en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Pyrukynd bevat de werkzame stof mitapivat.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een erfelijke aandoening die pyruvaatkinasedeficiëntie wordt genoemd. Patiënten met pyruvaatkinasedeficiëntie hebben veranderingen aan een enzym in hun rode bloedcellen dat pyruvaatkinase wordt genoemd, waardoor dit enzym niet goed werkt. Dit heeft als gevolg dat de rode bloedcellen te snel worden afgebroken, een proces dat bekend staat als bloedarmoede (hemolytische anemie).

Dit middel zorgt ervoor dat het pyruvaatkinase-enzym beter werkt. Het verhoogt de energie in uw rode bloedcellen en voorkomt dat ze te snel worden afgebroken.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u vragen heeft over hoe dit middel werkt of waarom dit middel aan u is voorgeschreven.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.



## Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Het is belangrijk dat u niet plotseling stopt met het innemen van dit middel, omdat dit kan leiden tot verergering van uw bloedarmoede wanneer de rode bloedcellen plotseling worden afgebroken (acute hemolyse).

- Als u wilt stoppen met het innemen van dit middel, moet u dit eerst met uw arts bespreken.
- Uw arts zal u vertellen hoe u moet stoppen met het innemen van dit middel. Gewoonlijk gebeurt dit door de dosis geleidelijk te verlagen. Dit is om bijwerkingen te voorkomen die worden veroorzaakt door plotselinge afbraak van rode bloedcellen.

Zie rubriek 4 hieronder voor meer informatie over deze bijwerkingen.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of mitapivat veilig en effectief is voor hen.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Pyrukynd nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn. Met name:

**vertel het uw arts of apotheker** als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat ze het risico op bijwerkingen van Pyrukynd (zoals niet slapen) kunnen verhogen of omdat ze kunnen verhinderen dat Pyrukynd goed werkt:

- bepaalde geneesmiddelen voor schimmelinfecties - zoals itraconazol
- bepaalde geneesmiddelen voor tuberculose - zoals rifampicine
- bepaalde geneesmiddelen voor maagzweren, maagzuur of zuurreflux - zoals famotidine

**vertel het uw arts of apotheker** als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat Pyrukynd kan verhinderen dat deze geneesmiddelen goed werken:

- bepaalde middelen die u rustig maken (sedativa) - zoals midazolam
- bepaalde voorbehoedsmiddelen (anticonceptiemiddelen) die hormonen bevatten - zoals ethinylestradiol
- bepaalde chemotherapeutische middelen voor de behandeling van kanker - zoals irinotecan, cyclofosfamide, paclitaxel
- bepaalde geneesmiddelen om u te helpen bij het stoppen met roken - zoals bupropion
- bepaalde geneesmiddelen voor maagzweren, maagzuur of zuurreflux - zoals omeprazol
- bepaalde geneesmiddelen voor type 2-diabetes - zoals repaglinide
- bepaalde bloedverdunners - zoals warfarine, dabigatranetexilaat
- bepaalde geneesmiddelen voor hartproblemen - zoals digoxine
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie - zoals carbamazepine, fenytoïne, valproïnezuur
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor sterke pijnstilling - zoals alfentanil
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om orgaanafstoting te voorkomen na een orgaantransplantatie - zoals ciclosporine, sirolimus, tacrolimus
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een afwijkend hartritme - zoals kinidine
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van migraine - zoals ergotamine

- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van chronische pijn - zoals fentanyl
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om ongecontroleerde bewegingen of geluiden onder controle te brengen - zoals pimozide
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om opflakkingen van jicht te behandelen of te voorkomen - zoals colchicine

## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

### Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet voorkomen dat u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel.

- Dit middel kan namelijk schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt terwijl u dit middel inneemt.

### Borstvoeding

Wilt u borstvoeding geven? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en welke effecten dit zou hebben op de baby.

### Vruchtbaarheid

Tijdens het innemen van dit middel kan er een invloed zijn op het vermogen van een vrouw en een man om zwanger te worden of een kind te verwekken. Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **Anticonceptie voor vrouwen**

Als u zwanger kunt worden, moet u betrouwbare anticonceptie gebruiken terwijl u dit middel inneemt. U moet dit ook doen gedurende ten minste 1 maand nadat u uw laatste dosis heeft ingenomen. Terwijl u dit middel inneemt, kunnen bepaalde anticonceptiemiddelen die hormonen bevatten (zoals 'de pil') minder goed werken dan verwacht. Dit betekent dat u risico loopt om zwanger te worden. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige om te bespreken welke anticonceptiemethoden geschikt zijn voor u terwijl u dit middel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tijdens de behandeling met dit middel kan het zijn dat u slecht slaapt (insomnia). Als dit het geval is, moet u voorzichtig zijn wanneer u voertuigen bestuurt of machines gebruikt.

## **Pyrukynd bevat lactose en natrium**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Hoeveel neemt u in?

De aanbevolen startdosis van dit middel is één tablet van 5 mg, tweemaal per dag ingenomen. Uw arts kan de dosis om de paar weken geleidelijk verhogen tot maximaal één tablet van 50 mg tweemaal per dag, afhankelijk van de resultaten van uw bloedonderzoeken (hemoglobinegehalte) en hoe goed uw aandoening reageert.

U moet het middel blijven innemen, tenzij uw arts u zegt dat u moet stoppen.

#### Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel wordt via de mond ingenomen.

- Slik de tablet in zijn geheel door.
- U kunt hem met of zonder voedsel innemen.
- De tabletten niet breken, fijnmaken, kauwen of oplossen.

#### Ouderen

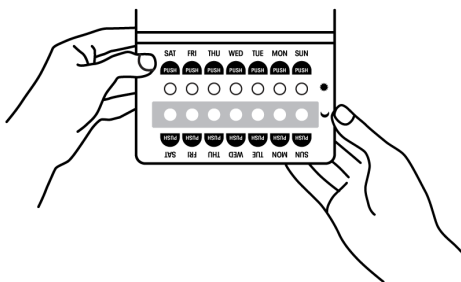
Dit middel is bij een beperkt aantal patiënten van 65 jaar en ouder gebruikt. Er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassenen.

#### Instructies voor het openen van de blisterverpakkingen

De volgende afbeeldingen tonen hoe u de tablet uit de blisterverpakking moet nemen.

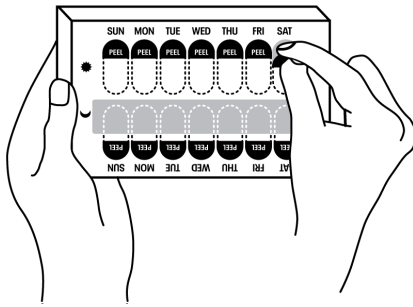
Zoek het juiste blistervakje aangeduid met de dag van de week en, indien van toepassing, het tijdstip van de dag (ochtend- of avonddosis, aangegeven met zon- of maansymbool op de blisterverpakking). Op het bijbehorende bolletje:

1. Gebruik uw duim om het in te DRUKKEN.



De afbeelding hierboven toont de binnenkant van het blistermapje.

2. Draai de verpakking om en TREK het lipje aan de achterkant LOS.



De afbeelding hierboven toont de achterkant van het blistermapje.

3. Druk de tablet door de folie.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met een arts of met de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp. Neem de verpakking van het geneesmiddel met u mee zodat u de arts kunt tonen wat u heeft ingenomen.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis bent vergeten, maar er minder dan 4 uur is verstreken na het geplande tijdstip, moet u de dosis zo snel mogelijk nog innemen.
- Als die tijd langer is dan 4 uur, mag u geen vervangende dosis innemen. Neem uw volgende geplande dosis in zoals u dat normaal zou doen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plotseling met het innemen van dit middel.

- Als u wilt stoppen met het innemen van dit middel, moet u dit eerst met uw arts bespreken.
- Uw arts zal u vertellen hoe u met het innemen van dit middel moet stoppen. Dit gebeurt meestal door de dosis geleidelijk te verlagen.

Zo voorkomt u bijwerkingen die worden veroorzaakt door plotselinge afbraak van rode bloedcellen. Zie rubriek 4 hieronder voor meer informatie over deze bijwerkingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Slecht slapen (insomnia)
- Verlaagd gehalte van het hormoon oestron - te zien in bloedonderzoek bij mannen
- Misselijkheid

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Opvliegers
- Verhoogd gehalte van het hormoon testosteron – te zien in bloedonderzoeken bij mannen
- Verlaagd gehalte van het hormoon oestradiol – te zien in bloedonderzoek bij mannen

### **Bijwerkingen die kunnen optreden als u plotseling stopt met dit middel**

Als u plotseling stopt met het innemen van dit middel, kunnen de volgende klachten optreden:

- erg moe zijn
- geel worden van uw huid en oogwit (geelzucht)
- rugpijn
- donkere urine

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze klachten heeft nadat u bent gestopt met het innemen van dit middel.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het blistermapje en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is mitapivat.

#### Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg mitapivat (als sulfaat).

#### Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg mitapivat (als sulfaat).

### Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg mitapivat (als sulfaat).

### Pyrukynd 5 mg, 20 mg en 50 mg filmomhulde tabletten

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Tabletkern*: microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, mannitol (E421) en natriumstearylumaraat.
  - *Filmomhulling*: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).
  - *Drukinkt*: schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172) en ammoniumhydroxide (E527).
- Zie rubriek 2 'Pyrukynd bevat lactose en natrium'.

### **Hoe ziet Pyrukynd eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, blauwe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 5 mm, met de opdruk 'M5' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, blauwe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 8 mm, met de opdruk 'M20' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten zijn ovale, blauwe filmomhulde tabletten van ongeveer 16 mm x 6,8 mm, met de opdruk 'M50' in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

### Verpakkingen voor het starten en voortzetten van de behandeling

Pyrukynd 5 mg, 20 mg en 50 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in 4 blistermapjes, elk met 14 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 56 filmomhulde tabletten.

### Verpakkingen voor het afbouwen of stopzetten van de behandeling

Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in blistermapjes met 7 filmomhulde tabletten.

Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten + Pyrukynd 5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blistermapjes met 14 filmomhulde tabletten (7 filmomhulde tabletten van 20 mg + 7 filmomhulde tabletten van 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmomhulde tabletten + Pyrukynd 20 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blistermapjes met 14 filmomhulde tabletten (7 filmomhulde tabletten van 50 mg + 7 filmomhulde tabletten van 20 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.