

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette produktet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter
Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,3 mg laktose (som monohydrat).

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,4 mg laktose (som monohydrat).

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, runde, filmdrasjerte tabletter med om lag 5 mm diameter og «M5» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, runde, filmdrasjerte tabletter med om lag 8 mm diameter og «M20» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, avlange, filmdrasjerte tabletter med om lag 16 mm x 6,8 mm størrelse og «M50» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling skal innledes av en lege med erfaring med behandling av hematologiske sykdommer.

Pyrukynd er indisert til behandling av pyruvatkinasemangel (PK-mangel) hos voksne pasienter (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte startdosen er 5 mg oralt to ganger daglig.

For gradvis økning av hemoglobinnivåene (Hb) og best effekt bør Pyrukynd titreres ved sekvensielle doser på 5 mg to ganger daglig, 20 mg to ganger daglig og 50 mg to ganger daglig, der de sekvensielle dosene økes hver 4. uke (se Tabell 1). Hb-nivået og transfusjonskravene bør undersøkes før dosen økes til neste dosenivå, ettersom noen pasienter kan nå og opprettholde normale Hb-nivåer ved 5 mg to ganger daglig eller 20 mg to ganger daglig. Den anbefalte maksimumsdosen er 50 mg to ganger daglig.

Behandlingen med Pyrukynd er ment å være langvarig. Pyrukynd bør seponeres dersom pasienten ikke opplever bedring av hemolytisk anemi ved den anbefalte maksimumsdosen, basert på helheten av laboratorieresultatene og den kliniske statusen til pasienten, med mindre det er andre forklaringer på den manglende responsen (f.eks. blødninger, kirurgi og andre sammenfallende sykdommer).

Tabell 1: Plan for dosetitrering og vedlikehold

Varighet	Dosetitrering og vedlikehold
Dag 1 til Uke 4	Alle pasienter: 5 mg to ganger daglig
Uke 5 til Uke 8	Hvis Hb-nivået er under normalområdet, eller hvis pasienten har hatt behov for transfusjon i løpet av de siste 8 ukene: - Øk til 20 mg to ganger daglig og fortsett med denne dosen i 4 uker. Hvis Hb-nivået er innenfor normalområdet og pasienten ikke har hatt behov for transfusjon i løpet av de siste 8 ukene: - Fortsett med 5 mg to ganger daglig.
Uke 9 til Uke 12	Hvis Hb-nivået er under normalområdet, eller hvis pasienten har hatt behov for transfusjon i løpet av de siste 8 ukene: - Øk til 50 mg dose to ganger daglig og fortsett med denne dosen. Hvis Hb-nivået er innenfor normalområdet og pasienten ikke har hatt behov for transfusjon i løpet av de siste 8 ukene: - Fortsett med nåværende dose (5 mg to ganger daglig eller 20 mg to ganger daglig).
Vedlikehold	Dersom Hb-nivået synker, må det vurderes å opptitrere til maksimumsdosen på 50 mg to ganger daglig i henhold til planen ovenfor.

Avbrudd eller seponering

For å minimere risikoen for akutt hemolyse bør brå avbrudd eller seponering av Pyrukynd unngås. Dosen bør nedtrappes for gradvis seponering av legemiddelet i løpet av en periode på 1-2 uker (se Tabell 2). Pasientene bør overvåkes etter tegn på akutt hemolyse med forverret anemi (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 2: Plan for nedtrapping av dose

Nåværende dose	Plan for nedtrapping av dose		
	Dag 1-7	Dag 8-14	Dag 15
5 mg to ganger daglig	5 mg én gang daglig	Seponer	N/A
20 mg to ganger daglig	20 mg én gang daglig	5 mg én gang daglig	Seponer
50 mg to ganger daglig	50 mg én gang daglig	20 mg én gang daglig	Seponer

N/A: ikke relevant.

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Pyrukynd i inntil 4 timer, bør dosen administreres så fort som mulig. Dersom det går mer enn 4 timer etter en glemt dose, bør den ikke administreres, og pasienten bør vente til den neste planlagte dosen. Deretter bør pasienten gå tilbake til den normale doseringsplanen.

Dosejusteringer på grunn av bivirkninger

Dersom en dosejustering er nødvendig for å håndtere bivirkninger og/eller tolerabilitet, kan dosen reduseres til det neste nedre dosenivået, 20 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig.

Dersom pasienten har behov for å seponere legemiddelet på grunn av bivirkninger, bør dosenedtrappingsplanen (Tabell 2) følges. I situasjoner der pasientrisikoen som skyldes bivirkninger, er større enn risikoen for akutt hemolyse på grunn av den plutselige seponeringen av legemiddelet, kan behandlingen avsluttes uten nedtrapping, og pasienten bør overvåkes for tegn på akutt hemolyse med forverret anemi.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes begrensede data for eldre pasienter. Ingen doseendringer er anbefalt for eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken ved mitapivat ble undersøkt hos voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen doseendringer er anbefalt hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Mitapivat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes begrensede data for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseendringer er anbefalt for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2.).

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det kan ikke gis noen doseanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pyrukynd hos barn og unge under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er utført ikke-kliniske studier på juvenile dyr (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pyrukynd kan tas med og uten mat. Tablettene bør svelges hele. Tablettene bør ikke deles, knuses, tygges eller oppløses, fordi det finnes ingen nåværende data tilgjengelig for å støtte andre administrasjonsmåter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Akutt hemolyse

Akutt hemolyse med etterfølgende anemi er observert i etterkant av brå avbrudd eller seponering av Pyrukynd (se pkt. 4.8). Brå avbrudd eller seponering av behandlingen med Pyrukynd bør unngås. Gradvis dosereduksjon anbefales i stedet for brå avslutning (se pkt. 4.2). Dersom behandlingen seponeres brått, bør pasientene overvåkes for tegn på akutt hemolyse og anemi, som blant andre symptomer og tegn kan inkludere: gulsott, skleral ikterus og mørk urin.

Effekt på tvers av mutasjonstyper

De to kliniske fase 3-studiene *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T* utelot pasienter som var homozygote overfor R479H-mutasjon eller som hadde to ikke-missense mutasjoner (uten tilstedeværelse av andre missense mutasjoner) i PKLR-genet. I den kliniske fase 2-studien deltok 10 forsøkspersoner med to ikke-missense mutasjoner (uten tilstedeværelse av andre missense mutasjoner) i PKLR-genet, og 5 forsøkspersoner som var homozygote overfor R479H-mutasjonen. Pasienter med disse mutasjonene har lavere sannsynlighet for å respondere på behandlingen med Pyrukynd (se pkt. 5.1). Behandling bør seponeres dersom det ikke observeres kliniske fordeler (se pkt. 4.2).

Interaksjon med andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler

Mitapivat kan redusere den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (f.eks. etinyløstradiol) (se pkt. 4.5). Fertile kvinner bør få veiledning om bruken av tilleggsprevensjon eller alternative prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Samtidig administrasjon av spesifikke legemidler med mitapivat kan føre til økt risiko for bivirkninger eller endringer i effekten av mitapivat, eller endringer i effekten av legemidlene som administreres samtidig (se pkt. 4.5). Potensielle interaksjoner med andre legemidler bør alltid vurderes i forbindelse med oppstart eller seponering av behandling med mitapivat eller andre legemidler som administreres samtidig med mitapivat.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så og si «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Effekter av andre legemidler på mitapivat

CYP3A4-hemmere

Effekten av itraconazol (en sterk CYP3A4-hemmer) på farmakokinetikken til en enkeltdose av mitapivat ble evaluert i en fase 1-studie. Itraconazol økte mitapivat AUC_{0-t} , AUC_{∞} og C_{max} henholdsvis 4,7 ganger, 4,9 ganger og 1,7 ganger. Forhøyede mitapivatplasmaeksposeringer kan øke risikoen for bivirkninger. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og mitapivat bør unngås (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer er uunngåelig, bør pasientene overvåkes med tanke på økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Effekten av rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) på farmakokinetikken til en enkeltdose av mitapivat ble evaluert i en fase 1-studie. Rifampicin reduserte mitapivat AUC_{0-t} , AUC_{∞} og C_{max} med henholdsvis 91 %, 91 % og 77 %. Reduserte mitapivatplasmaeksposeringer kan redusere effekten av mitapivat. Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og mitapivat bør unngås (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk av en CYP3A4-induktor er uunngåelig, bør pasientene overvåkes med tanke på redusert effekt av mitapivat.

Magesyrereduserende midler

Mitapivat demonstrerer pH-avhengig løselighet (se pkt. 5.2) og samtidig administrasjon med magesyrereduserende midler (f.eks., famotidin) kan redusere absorpsjonen av mitapivat (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av mitapivat og legemidler som øker gastrisk pH, ble ikke evaluert i en klinisk studie om legemiddelinteraksjon. Dersom samtidig bruk av magesyrereduserende midler er uunngåelig, bør pasientene overvåkes med tanke på redusert effekt av mitapivat.

Effekten mitapivat har på andre legemidler

CYP3A4-substrater

Effekten av mitapivat (100 mg to ganger daglig) på farmakokinetikken ved en enkeltdose av midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) ble evaluert i en fase 1-studie. Mitapivat ved steady state reduserte midazolam AUC-er (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) and C_{max} med henholdsvis 53 % og 37 %. Alternative behandlinger som ikke er sensitive substrater av CYP3A4, bør vurderes under behandlingen med mitapivat (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon av mitapivat med sensitive CYP3A4-substrater er uunngåelig, bør pasientene overvåkes spesifikt med tanke på substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoziid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Hormonelle prevensjonsmidler

Mitapivat kan endre den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av CYP3A4 (f.eks. etinyløstradiol) (se pkt. 4.4.), og kan påvirke effekten av dem (se pkt. 4.6).

UGT1A1-, CYP2B6- og CYP2C-substrater

Basert på *in vitro*-data kan mitapivat inducere UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 (se pkt. 5.2), og kan redusere den systemiske eksponeringen overfor substrater av disse enzymene (f.eks. irinotekan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], omeprazol [CYP2C19], repaglinid [CYP2C8] og warfarin [CYP2C9]). Samtidig bruk av mitapivat med substrater av disse enzymene, ble ikke evaluert i en klinisk studie om legemiddelinteraksjon. Alternative behandlinger som ikke er UGT1A1-substrater eller sensitive substrater av CYP2B6 eller CYP2C, bør vurderes under behandling med mitapivat (se

pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon er uunngåelig, bør pasientene overvåkes for redusert terapeutisk effekt av substrater av disse enzymene, særlig for de som har smal terapeutisk indeks (f.eks. irinotekan [UGT1A1], cyklofosfamid [CYP2B6], valproat/valproinsyre [CYP2C19]; paklitaksel [CYP2C8], warfarin, fenytoin [CYP2C9]).

P-gp-substrater

Basert på *in vitro*-data, kan mitapivat indusere og hemme P-gp (se pkt. 5.2), og kan endre den systemiske eksponeringen for substrater (f.eks. dabigatraneteksilat) av dette transportstoffet. Samtidig bruk av mitapivat med substrater av P-gp ble ikke evaluert i en klinisk studie om legemiddelinteraksjon. Alternative behandlinger som ikke er P-gp-substrater, bør vurderes under behandlingen med mitapivat (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon av mitapivat med P-gp-substrater er uunngåelig, bør pasientene overvåkes spesifikt med tanke på substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. kolkisin, digoksin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør unngå å bli gravide mens de bruker Pyrukynd.

Fertile kvinner bør bruke prevensjon under behandling med Pyrukynd og i minst 1 måned etter den siste dosen. Mitapivat kan redusere den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av CYP3A4 (se pkt. 4.4 og 4.5). Tilleggsprevensjon eller alternative prevensjonsmetoder bør vurderes.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av mitapivat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Pyrukynd er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om mitapivat og/eller metabolittene skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Pyrukynd skal avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker om effekten mitapivat har på fertilitet. Dyrestudier har vist reversible virkninger på reproduksjonsorganene til hanndyr og hunndyr (se pkt. 5.3). Mens man bruker mitapivat, kan mulighetene til reproduksjon reduseres for menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pyrukynd har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør anbefales forsiktighet når de kjører eller bruker maskiner, i tilfelle de opplever søvnvansker under behandlingen med Pyrukynd (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen av Pyrukynd er basert på erfaringene fra en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie av voksne pasienter med PK-mangel som ikke mottok regelmessige transfusjoner (*ACTIVATE*), og en klinisk enkelarmet studie av voksne pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner (*ACTIVATE-T*).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen på tvers av begge studier var søvnløshet (19,4 %), og de hyppigst rapporterte unormale laboratorieobservasjonene var redusert østronnivå (menn) (43,5 %) og redusert østradiol (menn) (8,7 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som er forbundet med Pyrukynd, slik de er identifisert i kliniske studier av pasienter med PK-mangel, finnes i tabellen nedenfor.

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklassessystem og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger nevnt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger

Organklassessystem	Svært vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Hetetokter
Undersøkelser	Redusert østron (menn)	Økt testosteron i blod (menn)
		Redusert østradiol (menn)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Akutt hemolyse

Brå avbrudd eller seponering av Pyrukynd kan føre til akutt hemolyse (se pkt. 4.4). For veiledning om hvordan man avbryter eller seponerer behandlingen, se pkt. 4.2.

I en fase 2-studie opplevde 2 av 52 pasienter (3,8 %) hemolyse ved plutselig seponering av Pyrukynd, inkludert 1 alvorlig bivirkning med akutt hemolyse. Hos begge pasientene som fikk enn innledende Pyrukynd-dose på 300 mg to ganger daglig, ble det observert hurtig og kraftig Hb-økning i løpet av de første 3 ukene av behandlingen. Dette ble etterfulgt av en brå seponering av Pyrukynd uten nedtrapping, noe som førte til akutt hemolyse med anemi. Pasienter som hoppet over noen få doser Pyrukynd senere i behandlingsløpet, eller som trappet ned dosen, opplevde ikke episoder med akutt hemolyse.

Endringer i kjønnshormonnivåene

Mitapivat er en svak aromatasehemmer *in vitro*. I *ACTIVATE* opplevde 1 av 16 (6,3 %) menn økning i testosteron til over normalnivåene, og henholdsvis 2 av 16 (12,5 %) og 9 av 16 (56,3 %) menn opplevde redusert østradiol og østron under den nedre normalgrensen. I *ACTIVATE-T* opplevde 1 av 7 (14,3 %) menn redusert østron under den nedre normalgrense. Disse endringene i hormonnivåene ble opprettholdt i hele studieperioden. Hos pasienter som seponerte Pyrukynd mot slutten av kjerneperioden, var endringene reversible. Kjønnshormonanalyser av kvinnelige pasienter var

begrenset på grunn av de fysiologiske variasjonene i hormonnivåene som forventes i løpet av en normal menstruasjonssyklus, og de ulike formene for hormonprevensjon som pasientene bruker.

Søvnløshet

I *ACTIVATE* ble søvnløshet rapportert med lignende insidens for pasienter som fikk Pyrukynd og pasienter som fikk placebo, og ble rapportert om hos 6 av 27 (22,2 %) pasienter i *ACTIVATE-T*. I en fase 2-studie opplevde 5 av 27 (18,5 %) pasienter som ble behandlet med 50 mg to ganger daglig og 16 av 25 (64 %) pasienter som ble behandlet med 300 mg to ganger daglig, søvnløshet i løpet av kjerneperioden.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier av pasienter med PK-mangel ble doser med mitapivat opptil 300 mg to ganger daglig undersøkt. Friske frivillige fikk opptil 2500 mg som enkeltdoser og 700 mg to ganger daglig i 14 dager. Én pasient i en klinisk studie tok 150 mg to ganger daglig, en dose som er høyere enn den anbefalte dosen i den studien (50 mg to ganger daglig), og opplevde ikke noen av de assosierte bivirkningene.

Pasienter i kliniske studier som fikk høyere dose enn den anbefalte maksimumsdosen på 50 mg to ganger daglig, rapporterte om bivirkninger i samsvar med sikkerhetsprofilen til mitapivat hos alle pasientene.

Ved overdose bør pasientene behandles symptomatisk og motta egnede støttetiltak etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06A X04

Virkningsmekanisme

Mitapivat er en pyruvatkinaseaktivator og fungerer ved å binde seg direkte til pyruvatkinase-tetrameret. Den røde blodcelleformen (RBC-formen) til pyruvatkinase (PKR) er mutert ved PK-mangel, noe som fører til reduserte nivåer av adenosintrifosfat (ATP), forkortet RBC-levetid og kronisk hemolyse. Mitapivat forbedrer RBC-energihomeostasen ved å øke PKR-aktiviteten.

Farmakodynamiske effekter

Hos friske frivillige ble det observert nedgang i 2,3-difosfoglyserat og økning i ATP-konsentrasjonene etter dosering med mitapivat til «steady-state». Endringer i disse farmakodynamiske markørene er ikke vurdert som signifikante for undersøkelsen av aktiviteten hos forsøkspersoner med PK-mangel som bør lene seg på kun kliniske parametre.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Pyrukynd ble evaluert i 2 multinasjonale fase 3-studier med pasienter med PK-mangel: *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*.

Pasienter med PK-mangel som ikke mottok regelmessige transfusjoner (ACTIVATE)

Effekten av Pyrukynd ble undersøkt i en multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (ACTIVATE) med 80 voksne pasienter med PK-mangel som ikke mottok regelmessige transfusjoner, definert som at de ikke mottok mer enn 4 transfusjoner i 52-ukersperioden før behandlingen og ingen transfusjoner i 3-månedersperioden før behandlingen. Pasientene kunne delta dersom de hadde dokumentert tilstedeværelse av minst to mutante alleler i PKLR-genet, derav minst én var en missensmutasjon, og Hb-konsentrasjon mindre enn eller lik 100 g/l (10 g/dl; 6,2 mmol/l). Pasienter som var homozygote for R479H-mutasjonen eller som hadde to ikke-missens mutasjoner (uten tilstedeværelse av en annen missensmutasjon) i PKLR-genet, ble utelatt, ettersom disse pasientene ikke oppnådde Hb-respons (endring fra baseline i Hb $\geq 1,5$ g/dl eller $\geq 1,5$ g/dl eller $\geq 0,9$ mmol/l ved > 50 % av undersøkelsene) i fase 2-doseområdestudien. Randomiseringen ble klassifisert etter gjennomsnitt av Hb-konsentrasjonsscreeninger (< 85 vs. ≥ 85 g/l; $< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl; $< 5,3$ vs. $\geq 5,3$ mmol/l) og PKLR-genmutasjonskategori (missens/missens vs. missens/ikke-missens). Etter en dosetitreringsperiode med to etterfølgende trinn for dosenivåøkning opptil 50 mg to ganger daglig, fortsatte pasientene med en fast dose Pyrukynd i 12 uker.

Blant de 80 pasientene med PK-mangel ble 40 pasienter randomisert til Pyrukynd. 35 av de 40 (87,5 %) pasientene som fikk Pyrukynd, fikk en optimalisert dose med 50 mg to ganger daglig etter dosetitreringsperioden. Median behandlingsvarighet med Pyrukynd var 24,1 uker (område 23,6 til 27,4 uker). Totalt ble 30 (75 %) pasienter eksponert for Pyrukynd i > 24 uker. Blant de 80 randomiserte pasientene var median alder 32,5 år (område 18 til 78), og 40 % var menn. Etnisitet ble rapportert for 87,5 % av pasientene og inkluderte 75 % kaukasisk opprinnelse, 10 % asiatisk opprinnelse, 1,3 % innfødte fra Hawaii / andre stillehavsøyer, og 1,3 % tilhørte andre etnisiteter.

Baseline sykdomskjennetegn finnes i tabell 4.

Tabell 4: Baseline sykdomskjennetegn hos pasienter med PK-mangel som ikke mottok regelmessige transfusjoner (ACTIVATE)

Baseline sykdomskjennetegn ¹	Totalt N = 80
Hemoglobin (g/l)², n	80
Median	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
PKLR genotype, n (%)	
Missens / missens	55 (68,8)
Missens / ikke-missens	25 (31,3)
Retikulocyt (fraksjon på 1), n	80
Median	0,4009
(min, max)	(0,038; 0,827)
Indirekte bilirubin (mikromol/l), n	76
Median	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
LDH (U/l), n	79
Median	223,5
(min, max)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobin (g/l), n	80
Median	0,030
(min, max)	(0,03; 0,70)
Ferritin (mikrog/l), n	77
Median	479,420
(min, max)	(21,36; 5890,25)

Baseline sykdomskjennetegn ¹	Totalt N = 80
Femoral T-verdikategori etter DXA, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Mangler	1 (1,3)
Tidligere splenektomi, n (%)	58 (72,5)
Tidligere kolecystektomi, n (%)	58 (72,5)
Tidligere chelatering, n (%)	15 (18,8)

DXA: dual-energi røntgenabsorpsjonsmetri, LDH: laktatdehydrogenase.

¹ n er antallet pasienter med ikke-manglende data.

² Baseline Hb i g/dl: median 8,51 (område 6,4 til 10,2). Baseline Hb i mmol/l: median 5,28 (område 4,0 til 6,3).

Hovedendepunktet for Hb-respons ble definert som en økning i Hb-konsentrasjonen på ≥ 1,5 g/l (≥ 1,5 g/dl; ≥ 0,9 mmol/l) fra baseline og opprettholdt ved to eller flere planlagte undersøkelser (uke 16, 20 og 24) i løpet av fastdoseperioden uten transfusjoner. Effekteresultatene finnes i Tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater for pasienter med PK-mangel som ikke mottok regelmessige transfusjoner (*ACTIVATE*)

	Pyrukynd ¹ N=40	Placebo ¹ N=40	Differanse ¹	
Hovedendepunkt	n (%)	n (%)	Justert differanse ² (95 % KI)	p-verdi
Hb-respons	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	<0,0001
Sekundære endepunkt ³	LS gjennomsnitt 95 % KI	LS gjennomsnitt 95 % KI	LS gjennomsnittsdifferanse (95 % KI)	p-verdi
Hemoglobin (g/l) ⁴	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	<0,0001
Indirekte bilirubin (mikromol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	<0,0001
Retikulocytter (fraksjon på 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	<0,0001
LDH (U/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

KI: konfidensintervall, Hb: hemoglobin, LDH: laktatdehydrogenase, LS: minste kvadrat.

¹ Alle p-verdiene er 2-sidige.

² Differanse justert etter stratifiseringsfaktorer for randomisering.

³ Sekundære endepunkter er gjennomsnittsendringen fra baseline i Uke 16, 20 og 24 for Hb, indirekte bilirubin, retikulocytter, LDH og haptoglobin.

⁴ Justert differanse i g/dl er 1,82 (95 % KI: 1,24, 240). Justert differanse i mmol/l er 1,13 (95 % KI: 0,77, 1,49).

I løpet av studien mottok 2 (5,0 %) pasienter i Pyrukynd-gruppen og 7 (17,5 %) pasienter i placebogruppen transfusjoner.

15 av de 16 pasientene med Hb-respons i *ACTIVATE* fortsatte i en langvarig forlengelsesstudie og var evaluerbare for opprettholdelse av respons. 13 opprettholdt økninger i Hb-konsentrasjon fra baseline over responsterskelen på ≥ 15 g/l (≥ 1,5 g/dl; ≥ 0,9 mmol/l) ved den siste tilgjengelige Hb-undersøkelsen uten behov for transfusjoner. Median varighet på respons for de 16 pasientene med Hb-respons var 6,9 måneder (område 3,3 til +18,4 måneder).

Pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner (ACTIVATE-T)

Effekten av Pyrukynd ble undersøkt i en multinasjonal klinisk studie med én gruppe (*ACTIVATE-T*) og 27 voksne pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner. Pasienter som fikk regelmessige transfusjoner, ble definert som at de hadde hatt minst 6 transfusjonshendelser og en historikk med transfusjoner som forekom gjennomsnittlig med en frekvens på maksimalt én gang hver tredje uke i løpet av 52-ukersperioden før det informerte samtykket. Det var ingen begrensninger på hvor mange RBC-enheter som ble mottatt i løpet av 52-ukersperioden før det informerte samtykket. Pasientene ble inkludert dersom de hadde dokumentert tilstedeværelse av minst 2 mutante alleler i PKLR-genet, og der minst én av disse var en missensmutasjon. Pasienter som var homozygote for R479H-mutasjon eller som hadde to ikke-missense mutasjoner (uten tilstedeværelse av en annen missensmutasjon) i PKLR-genet, ble utelatt, ettersom disse pasientene ikke oppnådde Hb-respons (endring fra baseline i Hb $\geq 1,5$ g/dl ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) ved > 50 % av undersøkelsene) i fase 2-doseområdestudien. Etter en dosetitreringsperiode med to etterfølgende trinn for dosenivåøkning opptil 50 mg to ganger daglig, fortsatte pasientene med en fast dose Pyrukynd i 24 uker.

Blant de 27 pasientene som ble behandlet, var median behandlingsvarighet med Pyrukynd 40,3 uker (område 16,3 til 46,3 uker). Totalt ble 20 (74,1 %) pasienter eksponert for Pyrukynd i > 40 uker. 25 av de 27 (92,6 %) pasientene som fikk Pyrukynd, fikk en optimalisert dose med 50 mg to ganger daglig etter dosetitreringsperioden. Median alder var 36 år (område 18 til 68 år), og 25,9 % var menn. Etnisitet ble rapportert hos 85,2 % av pasientene, og inkluderte 74,1 % med kaukasisk opprinnelse og 11,1 % med asiatisk opprinnelse. Baseline sykdomskjennetegn finnes i Tabell 6.

Tabell 6: Baseline sykdomskjennetegn hos pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner (*ACTIVATE-T*)

Baseline sykdomskjennetegn ¹	Pyrukynd N=27
Hemoglobin (g/l)², n	27
Median	91,0
(min, max)	(74; 109)
PKLR genotype, n (%)	
Missens / missens	20 (74,1)
Missens / ikke-missens	7 (25,9)
Ferritin (mikrog/l), n	18
Median	748,445
(min, max)	(163,42; 5357,04)
Transfusjonsbelastning	
Antall transfusjonshendelser standardisert til 24 uker, n	27
Median	4,15
(min, max)	(2,8; 7,8)
Antall RBC-enheter som er transfundert, standardisert til 24 uker, n	27
Median	6,92
(min, max)	(2,8; 20,3)
Femoral T-verdikategori etter DXA, n (%)	
$\leq -2,5$	1 (3,7)
$> -2,5$ - $< -1,0$	15 (55,6)
$\geq -1,0$	10 (37,0)
Mangler	1 (3,7)
Tidligere splenektomi, n (%)	21 (77,8)
Tidligere kolecystektomi, n (%)	23 (85,2)
Tidligere chelatering, n (%)	24 (88,9)

DXA: dual-energi røntgenabsorpsjonsmetri, RBC: røde blodceller.

¹ n er antallet pasienter med ikke-manglende data.

² Baseline Hb i g/dl: median 9,10 (område 7,4 til 10,9). Baseline Hb i mmol/l: median 5,64 (område 4,6 til 6,8).

Hovedendepunktet for transfusjonsreduksjonsrespons var definert som ≥ 33 % reduksjon i antallet RBC-enheter som ble transfundert i løpet av fastdoseperioden, sammenlignet med historikken på transfusjonsbelastning standardisert til 24 uker.

Effektresultatene for pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner, finnes i Tabell 7.

Tabell 7: Effektresultater for pasienter med PK-mangel som mottok regelmessige transfusjoner (ACTIVATE-T)

Endepunkt	Pyrukynd N=27
Pasienter med transfusjonsreduksjonsrespons, n (%) 95 % KI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Prosent reduksjon i RBC-enheter fra baseline¹ ≥ 33 til < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Pasienter som var uten transfusjoner, n (%) 95 % KI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

KI: konfidensintervall, RBC: røde blodceller.

¹ Beregnet som totalantallet av RBC-enheter som var transfundert i løpet av de siste 52 ukene før informert samtykke, standardisert til 24 uker.

² En pasient med ≥ 50 % reduksjon i RBC-enheter fra baseline, responderte ikke i analysen av hovedendepunktet (transfusjonsreduksjonsrespons), ettersom vedkommende fikk < 12 uker med behandling i fastdoseperioden.

Alle 6 (22,2 %) forsøkspersonene som var uten transfusjoner i ACTIVATE-T, var også uten transfusjoner i en langvarig forlengelsesstudie. Median varighet på respons for de 6 pasientene, var 17,0 måneder (område +11,5 til +21,8 måneder).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pyrukynd i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av PK-mangel (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Eldre

Kliniske studier av Pyrukynd inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og over for å kunne avgjøre hvorvidt de responderer annerledes enn yngre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til mitapivat har blitt karakterisert hos friske voksne og pasienter med PK-mangel. Mitapivat absorberes omgående, distribueres bredt og demonstrerer lav clearance etter oral administrasjon.

Autoinduksjon av mitapivatclearance var evident ved gjentatt dosering.

Farmakonetikken til mitapivat viste lav til moderat variasjon hos friske voksne forsøkspersoner.

Absorpsjon

Mitapivat absorberes omgående etter enkeltdoser og flere doser, både hos friske forsøkspersoner og pasienter med PK-mangel. Median $T_{\max}$ -verdiene ved «steady-state» var 0,5 til 1 time etter dosering, på tvers av hele doseområdet som ble undersøkt (5 mg til 700 mg to ganger daglig).

Den absolutte biotilgjengeligheten etter enkeltdose var omtrent 73 %.

Mitapivat demonstrerer pH-avhengig løselighet. Høy løselighet er observert opptil en pH på 5,5, med nedadgående løselighet ved høyere pH, noe som kan redusere absorpsjon av mitapivat.

Effekt av mat

Etter administrasjon av en enkeltdose og et måltid med høyt fettinnhold (omtrent 900 til 1 000 kalorier totalt, med 500 til 600 kalorier fra fett, 250 kalorier fra karbohydrater og 150 kalorier fra proteiner) til friske forsøkspersoner, var det ingen endring i AUC_{inf} , men mitapivat C_{max} ble redusert med 42 %. Administrasjon av mitapivat sammen med et fettrikt måltid hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til mitapivat.

Distribusjon

Mitapivat er svært proteinbundet (97,7 %) i plasma med lav RBC-distribusjon. Gjennomsnittsvolumet for distribusjon (V_z) var 135 l.

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at mitapivat primært er metabolisert av CYP3A4. Etter en enkelt oral dose på 120 mg med strålemerket mitapivat til friske forsøkspersoner, var uendret mitapivat den viktigste sirkulerende komponenten.

Studier av in vitro-legemiddelinteraksjon

Metabolismeveier

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

Legemiddeltransportørsystemer

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

Eliminasjon

Mitapivat har gjennomsnittlig $t_{1/2}$ som går fra 16,2 til 79,3 timer etter enkeltdoseadministrasjoner (5 til 2500 mg) i fastende tilstand til friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken i populasjonen tatt fra median CL/F ved «steady-state», var henholdsvis 11,5, 12,7 og 14,4 l/t for regimer med 5 mg to ganger daglig, 20 mg to ganger daglig og 50 mg to ganger daglig.

Etter én oral administrasjon av strålemerket mitapivat til friske forsøkspersoner, var total gjenoppretting av administrert radioaktiv dose 89,1 %, med 49,6 % i urin (2,6 % uendret) og 39,6 % i fæces (mindre enn 1 % uendret).

Linearitet/ikke-linearitet

AUC og C_{max} av mitapivat økte på en doseproporsjonal måte over det klinisk relevante doseområdet på 5 til 50 mg to ganger daglig hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med PK-mangel.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk betydningsfulle virkninger på farmakokinetikken til mitapivat basert på alder, kjønn, etnisitet eller kroppsvekt.

Eldre

Det var 5 pasienter som var 65 år eller eldre, som mottok mitapivat i de kliniske studiene *ACTIVATE* og *ACTIVATE-T*. Det ble ikke observert noen forskjeller i farmakokinetikken hos disse pasientene sammenlignet med yngre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til mitapivat ble studert hos voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Etter en enkel oral administrasjon av 50 mg mitapivat, demonstrerte forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon 36 % større eksponering (AUC_{∞}) til mitapivat, sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Denne forskjellen i eksponering anses ikke å være klinisk betydelig. Geometriske gjennomsnittlige $C_{\max}$ -verdier var på lignende nivåer mellom armene. Det var ingen større endringer i plasmaproteinbinding eller halveringstid for eliminasjon hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon relativt til friske kontroller. Mitapivat er ikke studert hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mitapivat ble undersøkt som del av farmakokinetikkanalyser i populasjonen. Det var 24 pasienter med lett (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) og 4 med moderat (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon. AUC ved «steady-state» var ganske lik for pasienter både med normal nyrefunksjon og med lett nedsatt nyrefunksjon. Geometrisk gjennomsnitt for AUC ved «steady-state» fra det lave antallet pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var høyere enn for pasienter med normal nyrefunksjon, men innenfor området for AUC-ene ved «steady-state» som ble observert for pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til mitapivat hos barn og ungdommer under 18 år, er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mitapivat var ikke karsinogent i transgenetiske rasH2-mus når det ble administrert to ganger daglig i minimum 26 uker, opptil den høyeste totale døgndosen på 500 mg/kg/dag hos hannmus (6,4 ganger differansen i human eksponering) og 250 mg/kg/dag hos hunnmus (2,6 ganger differansen i human eksponering).

I den to år lange karsinogenisitetstudien på rotter, ble proliferative og neoplastiske lesjoner observert i leveren, skjoldbruskkjertelen, ovariene og i pankreas. Funnene i lever og skjoldbruskkjertelen ble forbundet med CYP-enzyminduksjon og vurdert som spesifikk for gnagere. I ovariene ble det bemerket økt insidens og/eller alvorlighetsgrad av granulosa- og/eller luteal/granulosa cellehyperplasi med mitapivat AUC_{0-12hr} -verdier > 100 ganger over området som ble observert hos mennesker, med den maksimalt anbefalte dosen for mennesker (MRHD) på 50 mg to ganger daglig. Benign acinøs hyperplasi og adenom i eksokrin pankreas ble observert med økt insidens og/eller alvorlighetsgrad hos hanndyr i alle doseringsgrupper (30, 100 og 300 mg/kg/dag): Det ble ikke fastslått noe nivå for «ingen effekt». Insidensen av pankreasfunn var kun utenfor det historisk observerte området i studiepopulasjonen ved 300 mg/kg/dag (47 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Relevansen for pankreasfunnene for mennesker er ikke kjent.

Mitapivat var ikke mutagent i en *in vitro*-analyse ved bakteriell reversmutasjons (Ames)-test. Mitapivat var ikke klastogent i en *in vitro*-analyse på human lymfocyt-mikronukleus og heller ikke i en *in vivo* -analyse på mikronukleus fra benmarg hos rotter.

I studier på embryo-føtal utvikling ble det observert føtale bivirkninger ved AUC_{0-12t} -verdier 63 ganger (rotter) og 3,1 ganger (kaniner) over human AUC_{0-12t} -verdi ved MRHD.

I en studie på embryo-føtal toksisitet hos rotter, ble oral administrasjon av mitapivat forbundet med føtale bivirkninger, inkludert en nedgang i gjennomsnittsantall og kullstørrelse av levedyktige fostre, lavere gjennomsnittlig fostervekt og eksterne-, bløtvevs- og skjelettmisdannelser knyttet til testsubstansen. Det maternale og føtale nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) forekom ved en dose på 50 mg/kg/dag (13 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

I en studie på embryo-føtal toksisitet hos kaniner førte oral administrasjon av mitapivat til lavere gjennomsnittlig fosterkroppsvekt. Det ble ikke observert noen effekt på føtal morfologi. Maternal og føtal NOAEL forekom ved en dose på 60 mg/kg/dag (1,5 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

Hos rotter har mitapivat vist seg å indusere perinatal mortalitet i forbindelse med legemiddelindusert dystoki / forlenget fødsel, både i studier på pre- og post-natal utvikling og juvenil toksisitet, ved doser ≥ 50 mg/kg/dag (≥ 20 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

I en studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling resulterte ikke oral administrasjon av mitapivat to ganger daglig ved doser opptil 300 mg/kg/dag hos hannrotter og 200 mg/kg/dag hos hunnrotter før og under parring, og videre hos hunndyr i løpet av organogenese, til fertilitetsbivirkninger hos verken hunn- eller hanndyr. Reversible funn knyttet til reproduksjonsorganene til hunndyr og hanndyr ble observert, og disse ble vurdert som relatert til aromatasehemming. Hos hanndyr ble det sett reversible, mikroskopiske funn (degenerasjon av tubuli seminiferi, retensjon av spermatider, atypiske reststoffer i testiklene og forhøyet insidens av celleavfall i bitestiklene) som samsvarer med unormale spermaevalueringsfunn (reduisert spermieomtetthet og -tetthet, forhøyet antall unormale spermier) som ble observert ved AUC_{0-12t}-verdier ≥ 23 ganger over den humane eksponeringen ved MRHD. Hos hunndyr ble det observert redusert antall østrusfaser før parring ved AUC_{0-12t}-verdier 49 ganger over human eksponering ved MRHD, og denne endringen forsvant da doseringen ble avsluttet.

I studier på toksisitet ved gjentatt dosering med hunn- og hannrotter, ble det observert endringer i reproduksjonsorganer, som var forbundet med aromatasehemming. Hos hanndyr ble det observert lavere bikjønnskjertervekt og høyere testisvekt, i tillegg til at mikroskopiske funn ble observert i testis og bikjønnskjertervekt ved AUC_{0-12t}-verdier $\geq 4,7$ ganger human eksponering ved MRHD. Hos hunndyr ble det observert høyere ovarievekt og lavere uterusvekt. Det forekom mikroskopiske funn i ovariene og vagina ved AUC_{0-12t}-verdier 3,0 ganger human eksponering. Alle funnene var reversible.

I en juvenil toksikologistudie som ble igangsatt hos 7 dager gamle rotter og som fortsatte frem til kjønnsmodenhet, ble de fleste behandlingsmessige funnene ansett å være forbundet med aromatasehemming. Hos hanndyr ble det observert mikroskopiske funn i testis fra lavt dosenivå på 30 mg/kg/dag (1,5 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD), og det ble observert forsinket kjønnsmodning, unormale spermaevalueringsfunn samt parrings- og fertilitetsendringer ved ≥ 150 mg/kg/dag (≥ 22 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Hos hunndyr ble det observert endringer i egglossingssyklus ved høyt dosenivå på 200 mg/kg/dag (60 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Alle evaluerbare reproduktive endringer var reversible eller delvis reversible. Behandlingsassosiert nedgang og økning i kroppsvikt ble observert hos henholdsvis hanndyr og hunndyr, ved ≥ 20 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD, og det ble ikke reversert hos hunndyr. Benforandringer, inkludert lav bentetthet og -masse, ble observert ved $\geq 1,5$ og ≥ 20 ganger human eksponering i henholdsvis hanndyr og hunndyr. Disse endringene var fullstendig reversible hos hunndyr. Hos hanndyr var de fullstendig reversible ved 1,5 ganger human eksponering, og delvis reversible ved høyere eksponeringsnivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Mannitol (E421)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Indigokarmin (E132)

Trykksverte

Skjellakk (E904)
Jernoksid, svart (E172)
Ammoniumhydroksid (E527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Mitapivattablettene leveres i PVC/PCTFE/Alu-blisterpakninger i pappesker.

Dosetitrerings- og vedlikeholdspakninger:

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 14 filmdrasjerte tabletter.

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 14 filmdrasjerte tabletter.

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 14 filmdrasjerte tabletter.

Dosenedtrappingspakninger:

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Eske som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter i en blisterpakning.

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter + Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske med 14 filmdrasjerte tabletter inneholder:
7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 20 mg

7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter + Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske med 14 filmdrasjerte tabletter inneholder:

7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 50 mg

7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 20 mg

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1662/001

EU/1/22/1662/002

EU/1/22/1662/003

EU/1/22/1662/004

EU/1/22/1662/005

EU/1/22/1662/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg mitapivat (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,99 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Blå, avlange tabletter, filmdrasjerte med omtrent 16 mm x 6,8 mm størrelse med «M100» trykt i blått blekk på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pyrukynd er indisert hos voksne for behandling av anemi assosiert med transfusjonsavhengig og ikke-transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes av en lege med erfaring med behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Den anbefalte dosen er 100 mg tatt oralt to ganger daglig.

Behandlingen med Pyrukynd er ment å være langvarig. Pyrukynd bør seponeres dersom en pasient ikke opplever en bedring av hemolytisk anemi etter 6 måneder for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi eller etter 1 år for pasienter med transfusjonsavhengig talassemi basert på samtlige laboratorieresultater og pasientens kliniske status, med mindre det finnes en annen forklaring på responssvikt (f.eks. blødning, kirurgi, andre samtidige sykdommer).

Doseendring, avbrudd eller seponering

Hvis en pasient av en eller annen grunn trenger å avbryte eller seponere Pyrukynd, kan det vurderes å redusere dosen til 100 mg én gang daglig før avbrudd eller seponering.

Hvis en Hb-konsentrasjon over øvre normalgrense (ULN) observeres, kan det vurderes å redusere dosen til 100 mg én gang daglig til pasientens Hb reduseres til ULN eller lavere.

For veiledning om avbrudd eller seponering av Pyrukynd på grunn av «Hypertransaminasemi», se pkt. 4.4.

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer å ta en dose med Pyrukynd i inntil 4 timer, bør dosen administreres så fort som mulig. Dersom det går mer enn 4 timer etter en glemt dose, bør den ikke administreres, og pasienten bør vente til den neste planlagte dosen. Deretter bør pasienten gå tilbake til den normale doseringsplanen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes begrensede data for eldre pasienter. Ingen doseendringer er anbefalt for eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken ved mitapivat ble undersøkt hos voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen doseendringer er anbefalt hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Mitapivat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes begrensede data for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseendringer er anbefalt for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2.).

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det kan ikke gis noen doseanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pyrukynd hos barn og unge under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er utført ikke-kliniske studier på juvenile dyr (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pyrukynd kan tas med og uten mat. Tablettene bør svelges hele. Tablettene bør ikke deles, knuses, tygges eller oppløses, fordi det finnes ingen nåværende data tilgjengelig for å støtte andre administrasjonsmåter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertransaminasemi

Lever-skade har blitt observert hos pasienter med talassemi behandlet med mitapivat innen de første 6 månedene av eksponering (se pkt. 4.8). Levertester skal tas før oppstart av Pyrukynd og deretter månedlig i de første 6 månedene og som klinisk indisert. Pyrukynd bør avbrytes dersom klinisk signifikante økninger i levertester observeres eller alaninaminotransferase er > 5 ganger ULN. Pyrukynd skal seponeres hvis det er mistanke om lever-skade på grunn av mitapivat.

Interaksjon med andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler

Mitapivat kan redusere den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (f.eks. etinyløstradiol) (se pkt. 4.5). Fertile kvinner bør få veiledning om bruken av tilleggsprevensjon eller alternative prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Samtidig administrasjon av spesifikke legemidler med mitapivat kan føre til økt risiko for bivirkninger eller endringer i effekten av mitapivat, eller endringer i effekten av legemidlene som administreres samtidig (se pkt. 4.5). Potensielle interaksjoner med andre legemidler bør alltid vurderes i forbindelse med oppstart eller seponering av behandling med mitapivat eller andre legemidler som administreres samtidig med mitapivat.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så og si «natriumfritt».

Begrensning av de kliniske dataene

De kliniske studiene inkluderte ikke pasienter med aktiv og/eller ukontrollert hjerte- eller lungesykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Effekter av andre legemidler på mitapivat

CYP3A4-hemmere

Effekten av itraconazol (en sterk CYP3A4-hemmer) på farmakokinetikken til en enkeltdose av mitapivat ble evaluert i en fase 1-studie. Itraconazol økte mitapivat AUC_{0-t} , AUC_{∞} og C_{max} henholdsvis 4,7 ganger, 4,9 ganger og 1,7 ganger. Forhøyede mitapivatplasmaeksponeringer kan øke risikoen for bivirkninger. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og mitapivat bør unngås (se pkt. 4.4). Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A4-hemmer er uunngåelig, bør dosen av mitapivat være 100 mg én gang daglig og pasientene bør overvåkes for økt risiko for bivirkninger. Når det brukes med en moderat CYP3A4-hemmer, skal pasientene ikke overskride en dose på 100 mg én gang daglig.

CYP3A4-induktorer

Effekten av rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) på farmakokinetikken til en enkeltdose av mitapivat ble evaluert i en fase 1-studie. Rifampicin reduserte mitapivat AUC_{0-t} , AUC_{∞} og C_{max} med henholdsvis 91 %, 91 % og 77 %. Reduserte mitapivatplasmaeksponeringer kan redusere effekten av mitapivat. Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og mitapivat bør unngås (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk av en CYP3A4-induktor er uunngåelig, bør pasientene overvåkes med tanke på redusert effekt av mitapivat. Pasienter skal ikke overskride anbefalt dose på 100 mg to ganger daglig.

Magesyrereduserende midler

Samtidig bruk av mitapivat med legemidler som hever gastrisk pH ble ikke evaluert i en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie, men det var ingen klinisk betydningsfulle endringer i stabil tilstand

AUC og $C_{\max}$ med samtidig administrering av protonpumpehemmere i talassemi-pasienter basert på populasjons PK-analyse.

Effekten mitapivat har på andre legemidler

CYP3A4-substrater

Effekten av mitapivat (100 mg to ganger daglig) på farmakokinetikken ved en enkeltdose av midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) ble evaluert i en fase 1-studie. Mitapivat ved steady state reduserte midazolam AUC-er (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) and $C_{\max}$ med henholdsvis 53 % og 37 %. Alternative behandlinger som ikke er sensitive substrater av CYP3A4, bør vurderes under behandlingen med mitapivat (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon av mitapivat med sensitive CYP3A4-substrater er uunngåelig, bør pasientene overvåkes spesifikt med tanke på substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Hormonelle prevensjonsmidler

Mitapivat kan endre den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av CYP3A4 (f.eks. etinyløstradiol) (se pkt. 4.4.), og kan påvirke effekten av dem (se pkt. 4.6).

UGT1A1-, CYP2B6- og CYP2C-substrater

Basert på *in vitro*-data kan mitapivat indusere UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 (se pkt. 5.2), og kan redusere den systemiske eksponeringen overfor substrater av disse enzymene (f.eks. irinotekan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], omeprazol [CYP2C19], repaglinid [CYP2C8] og warfarin [CYP2C9]). Samtidig bruk av mitapivat med substrater av disse enzymene, ble ikke evaluert i en klinisk studie om legemiddelinteraksjon. Alternative behandlinger som ikke er UGT1A1-substrater eller sensitive substrater av CYP2B6 eller CYP2C, bør vurderes under behandling med mitapivat (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon er uunngåelig, bør pasientene overvåkes for redusert terapeutisk effekt av substrater av disse enzymene, særlig for de som har smal terapeutisk indeks (f.eks. irinotekan [UGT1A1], cyklofosfamid [CYP2B6], valproat/valproinsyre [CYP2C19]; paklitaksel [CYP2C8], warfarin, fenytoin [CYP2C9]).

P-gp-substrater

Basert på *in vitro*-data, kan mitapivat indusere og hemme P-gp (se pkt. 5.2), og kan endre den systemiske eksponeringen for substrater (f.eks. dabigatraneteksilat) av dette transportstoffet. Samtidig bruk av mitapivat med substrater av P-gp ble ikke evaluert i en klinisk studie om legemiddelinteraksjon. Alternative behandlinger som ikke er P-gp-substrater, bør vurderes under behandlingen med mitapivat (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrasjon av mitapivat med P-gp-substrater er uunngåelig, bør pasientene overvåkes spesifikt med tanke på substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. kolkisin, digoksin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør unngå å bli gravide mens de bruker Pyrukynd.

Fertile kvinner bør bruke prevensjon under behandling med Pyrukynd og i minst 1 måned etter den siste dosen. Mitapivat kan redusere den systemiske eksponeringen av hormonelle prevensjonsmidler som er sensitive substrater av CYP3A4 (se pkt. 4.4 og 4.5). Tilleggsprevensjon eller alternative prevensjonsmetoder bør vurderes.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av mitapivat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Pyrukynd er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om mitapivat og/eller metabolittene skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Pyrukynd skal avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker om effekten mitapivat har på fertilitet. Dyrestudier har vist reversible virkninger på reproduksjonsorganene til hanndyr og hunndyr (se pkt. 5.3). Mens man bruker mitapivat, kan mulighetene til reproduksjon reduseres for menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pyrukynd har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør anbefales forsiktighet når de kjører eller bruker maskiner, i tilfelle de opplever søvnvansker under behandlingen med Pyrukynd (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen av Pyrukynd er basert på erfaring fra to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier: én hos voksne pasienter med ikke-transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi (*ENERGIZE*) og én hos voksne pasienter med transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi (*ENERGIZE-T*). På tvers av begge studier fikk 301 forsøkspersoner Pyrukynd i løpet av den dobbeltblinde perioden og 292 forsøkspersoner hadde > 12 måneder med eksponering for Pyrukynd med fortsatt eksponering under den åpne forlengelsesperioden. Sikkerhetsprofilen for Pyrukynd ble karakterisert tatt i betraktning dataene fra både de dobbeltblinde og åpne forlengelsesperiodene.

De vanligste bivirkningene i begge studiene var hodepine (24,9 %) og søvnløshet (24,3 %), og de vanligste observerte laboratorieavvikene var redusert østron (menn) (57,8 %), økt fritt testosteron (menn) (57,4 %), økt testosteron i blodet (menn) (40,2 %) og redusert østradiol (menn) (15,6 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene forbundet med Pyrukynd, som identifisert i kliniske studier av pasienter med talassemi, er oppført nedenfor.

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger nevnt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige	Vanlig	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlig	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier			Hypertransaminasemi
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Smerte i ekstremitet	
Sykdommer i nyre og urinveier			Proteinuri
Undersøkelser	Redusert østron (menn) Økt fritt testosteron (menn) Økt testosteron i blodet (menn) Redusert østradiol (menn)		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypertransaminasemi

I *ENERGIZE* og *ENERGIZE-T* opplevde 2 av 301 pasienter (0,66 %) behandlet med Pyrukynd bivirkninger som tydet på hepatocellulær skade i løpet av den dobbeltblinde perioden. Tre ytterligere pasienter opplevde bivirkninger som tydet på hepatocellulær skade i løpet av de åpne forlengelsesperiodene etter å ha byttet fra placebo til Pyrukynd. For 2 av de 5 pasientene var hendelsene alvorlige (som krevde sykehusinnleggelse), og for de resterende 3 var hendelsene ikke-alvorlige. Disse hendelsene ble karakterisert av en tid til utbrudd i løpet av de første 6 månedene av behandlingen med maksimale forhøyninger av alaninaminotransferase på $> 5 \times \text{ULN}$. Alle pasienter avbrøt behandling med Pyrukynd og disse hendelsene forbedret seg ved behandlingsavbrudd. Ingen av hendelsene resulterte i leversvikt, levertransplantasjon eller død.

Endringer i kjønnshormonnivåer

Mitapivat er en svak aromatasehemmer *in vitro*. I *ENERGIZE* opplevde 15 av 46 (32,6 %) menn økning i testosteron til over normale nivåer, og henholdsvis 18 av 46 (39,1 %) og 2 av 46 (4,3 %) menn opplevde reduksjoner i østron og østradiol under den nedre grensen for normal. I *ENERGIZE-T* opplevde 25 av 79 menn (31,6 %) økning i testosteron til over normale nivåer, og 46 av 79 (58,2 %) og 15 av 79 menn (19,0 %) opplevde reduksjoner i østron og østradiol til under den nedre grensen for normal. Disse endringene i hormonnivåer ble opprettholdt under behandling med Pyrukynd. Hos pasienter som avbrøt Pyrukynd, var hormonendringene reversible. Analyse av kjønnshormoner hos kvinnelige pasienter var begrenset på grunn av fysiologiske variasjoner i hormonnivåer som forventes gjennom den normale menstruasjonssyklusen og de ulike typene hormonelle prevensjonsmidler som brukes av pasientene.

Søvnløshet

I *ENERGIZE* ble søvnløshet rapportert hos 35 av 129 (27,1 %) pasienter som fikk Pyrukynd og 5 av 63 (7,9 %) pasienter som fikk placebo. I *ENERGIZE-T* ble søvnløshet rapportert hos 38 av 172 (22,1 %) pasienter som fikk Pyrukynd og 8 av 85 (9,4 %) pasienter som fikk placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering med mitapivat.

Ved overdose bør pasientene behandles symptomatisk og motta egnede støttetiltak etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06A X04

Virkningsmekanisme

Mitapivat er en pyruvatkinaseaktivator og fungerer ved å binde seg direkte til pyruvatkinase-tetrameret.

Ved talassemi fører ubalanser i globinkjedeproduksjonen under erytropoiese til økt oksidativt stress, noe som fører til ineffektiv erytropoiese og hemolyse. Mitapivat forbedrer energihomeostase, levetiden til røde blodceller, ineffektiv erytropoiese og hemolyse ved å øke pyruvatkinaseaktiviteten.

Farmakodynamiske effekter

Hos friske frivillige og pasienter med talassemi, ble reduksjoner i 2,3-difosfoglyserat og økninger av ATP-konsentrasjoner observert etter dosering av mitapivat til steady state.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Pyrukynd ble evaluert i to multinasjonale fase 3-kliniske studier hos pasienter med alfa- og beta-talassemi: *ENERGIZE* og *ENERGIZE-T*.

Pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (ENERGIZE)

Effekten av Pyrukynd ble evaluert i en multinasjonal, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (*ENERGIZE*) av 194 voksne pasienter med ikke-transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi, definert som å ha ikke mer enn 5 RBC-enheter transfusert i løpet av den 24-ukers perioden før randomisering og ingen RBC-transfusjoner innen 8 uker før informert samtykke og under screeningperioden. Pasienter ble inkludert hvis de hadde en dokumentert diagnose av talassemi (beta-talassemi med eller uten alfa-globin genmutasjoner, HbE/beta-talassemi eller alfa-talassemi/HbH-sykdom) og en Hb-konsentrasjon ved baseline ≤ 100 g/l (≤ 10 g/dl; $\leq 6,2$ mmol/l). Pasienter ble ekskludert hvis de hadde aktiv og/eller ukontrollert hjerte- eller lungesykdom. Randomiseringen ble stratifisert etter Hb-konsentrasjoner ved baseline (≤ 90 g/l vs. 91–100 g/l; ≤ 9 g/dl vs. 9,1 – 10 g/dl; $\leq 5,6$ mmol/l vs. $> 5,6$ – 6,2 mmol/l) og talassemi-genotype (alfa-talassemi/HbH-sykdom vs. beta-talassemi).

Blant de 194 pasientene med ikke-transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi, ble 130 pasienter randomisert til å motta 100 mg Pyrukynd to ganger daglig i løpet av den 24-ukers dobbeltblinde perioden. Median varighet av behandling med Pyrukynd var 24,1 uker (område 1,1 til 28,1 uker). Totalt ble 97 (75 %) pasienter eksponert for Pyrukynd i > 24 uker. Blant de 194 randomiserte pasientene var median alder 41,0 år (område 18 til 69) og 36,6 % var menn; rase ble rapportert hos 99 % av pasientene: 56,2 % hvit, 39,2 % asiatisk, 1,0 % svart eller afroamerikansk, 0,5 % multietniske og 2,1 % ukjent.

Baseline sykdomskjennetegn finnes i tabell 2.

Tabell 2: Baseline sykdomsegenskaper hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (*ENERGIZE*)

Baseline sykdomsegenskaper¹	Pyrukynd N = 130	Placebo N = 64	Totalt N = 194
Hemoglobin (g/l)², n	130	64	194
Median	83,88	84,17	84,00
(min, maks)	(53,0, 104,0)	(58,5, 107,0)	(53,0, 107,0)
Talassemi-genotype, n (%)			
alfa-talassemi/HbH-sykdom	42 (32,3)	20 (31,3)	62 (32,0)
beta-talassemi	88 (67,7)	44 (68,8)	132 (68,0)
Transfusjonsbyrde (RBC-enheter)³, n			
(%)	114 (87,7)	54 (84,4)	168 (86,6)
0	10 (7,7)	7 (10,9)	17 (8,8)
1–2	6 (4,6)	3 (4,7)	9 (4,6)
3–5			
Retikulocyt (fraksjon 1), n	122	58	180
Median	0,05	0,04	0,05
(min, maks)	(0,003, 0,298)	(0,000, 0,219)	(0,000, 0,298)
Indirekte bilirubin (µmol/l), n	130	62	192
Median	23,38	22,63	23,00
(min, maks)	(2,2, 155,8)	(2,7, 81,6)	(2,2, 155,8)
LDH (U/l), n	130	64	194
Median	263,50	267,25	265,00
(min, maks)	(107,5, 1 207,5)	(110,0, 1 009,0)	(107,5, 1 207,5)
Hepatisk jernkonsentrasjon (mg/g), n	98	52	150
Median	3,93	2,76	3,64
(min, maks)	(0,75, 27,19)	(0,75, 18,53)	(0,75, 27,19)
Tidligere historie med splenektomi, n (%)	47 (36,2)	25 (39,1)	72 (37,1)
Tidligere historikk for kolecystektomi, n (%)	45 (34,6)	16 (25,0)	61 (31,4)
Tidligere historie med jern chelation, n (%)	46 (35,4)	22 (34,4)	68 (35,1)

Hb: hemoglobin, LDH: laktatdehydrogenase, RBC: røde blodceller

¹ n er antall pasienter med ikke-manglende data.

² Baseline Hb i g/dl: median 8,40 (område: 5,3 til 10,7). Baseline Hb i mmol/l: median 5,21 (område: 3,3 til 6,6).

³ Totalt antall RBC-enheter transfusert i 24-ukers perioden før randomisering.

Blant de 62 randomiserte pasientene med ikke-transfusjonsavhengig alfa-talassemi, var median alder 39,0 år (område 18 til 67) og 17,7 % var menn; rase ble rapportert hos 98,4 % av pasienter; 59,7 % asiatisk, 35,5 % hvit og 3,2 % ukjent. I 24-ukers perioden for randomisering fikk 95,2 % av pasientene ingen RBC-transfusjoner, 3,2 % fikk transfusert 1–2 RBC-enheter og 1,6 % fikk transfusert 3–5 RBC-enheter. Ved baseline var median Hb 87,00 g/l (område 53,0 til 103,0) eller 8,70 g/dl (område 5,3 til 10,3) eller 5,39 mmol/l (område 3,3 til 6,4), median retikulocyt (fraksjon 1) var 0,04 (område 0,010 til 0,221), median indirekte bilirubin var 17,74 µmol/l (område 2,7 til 155,8), median LDH var 242,75 U/l (område 110,0 til 886,0) og median hepatisk jernkonsentrasjon var 2,57 mg/g (område 0,75 til 14,14). Det var 16,1 % av pasienter med en tidligere historie med splenektomi, 22,6 % med en tidligere historie for kolecystektomi og 19,4 % med en tidligere historie med jernchelation.

Det primære endepunktet for Hb-respons ble definert som en ≥ 10 g/l (≥ 1 g/dl; $\geq 0,62$ mmol/l) økning i gjennomsnittlig Hb-konsentrasjon fra uke 12 til og med uke 24 sammenlignet med baseline. Effekteresultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3: Effekteresultater hos pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (ENERGIZE)

	Pyrukynd N = 130	Placebo N = 64	Forskjell	
Primært endepunkt	n (%)	n (%)	Justert forskjell (%) (95 % KI)	p-verdi¹
Hb-respons ²	55 (42,3)	1 (1,6)	40,9 (32,0, 49,8)	< 0,0001
Sekundære endepunkter	LS- gjennomsnitt (95 % KI)	LS- gjennomsnitt (95 % KI)	LS-gjennomsnitt differanse (95 % KI)	p-verdi¹
Hemoglobin (g/l) ³	8,57 (7,26, 9,88)	-1,06 (-2,77, 0,65)	9,63 (7,80, 11,46)	< 0,0001
FACIT-utmattelse ⁴	4,85 (3,41, 6,30)	1,46 (-0,43, 3,34)	3,40 (1,21, 5,59)	0,0026

KI: konfidensintervall, Hb: hemoglobin, LS: minste kvadrater

¹ Alle p-verdier er tosidige og alle resultater er statistisk signifikante.

² For Hb-respons er forskjellen justert for randomiseringsstratifiseringsfaktorer, som inkluderte Hb-konsentrasjoner ($\leq 9,0$ g/dl vs. $9,1-10,0$ g/dl) og talassemi-genotype (alfa-talassemi/HbH-sykdom vs. beta-talassemi). Den tosidige p-verdien er basert på Mantel-Haenszel stratum vektet metode som justerer for randomiseringsstratifiseringsfaktorer.

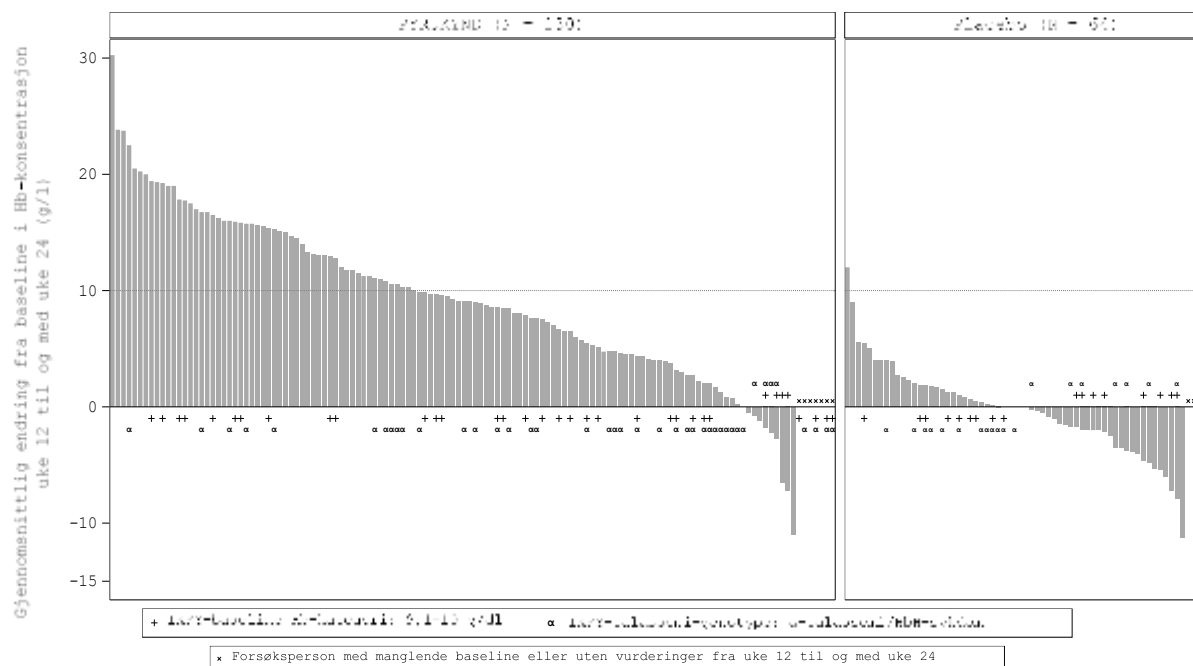
³ Endring fra baseline i gjennomsnittlig Hb-konsentrasjon fra uke 12 til og med uke 24. Justert differanse i g/dl er 0,96 (95 % KI: 0,78, 1,15). Justert differanse i mmol/l er 0,60 (95 % KI: 0,48, 0,71).

⁴ Endring fra baseline i gjennomsnittlig Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-scorene fra uke 12 til uke 24. FACIT-Fatigue totalscore varierer fra 0 til 52, med en høyere score som indikerer bedre helse relatert livskvalitet.

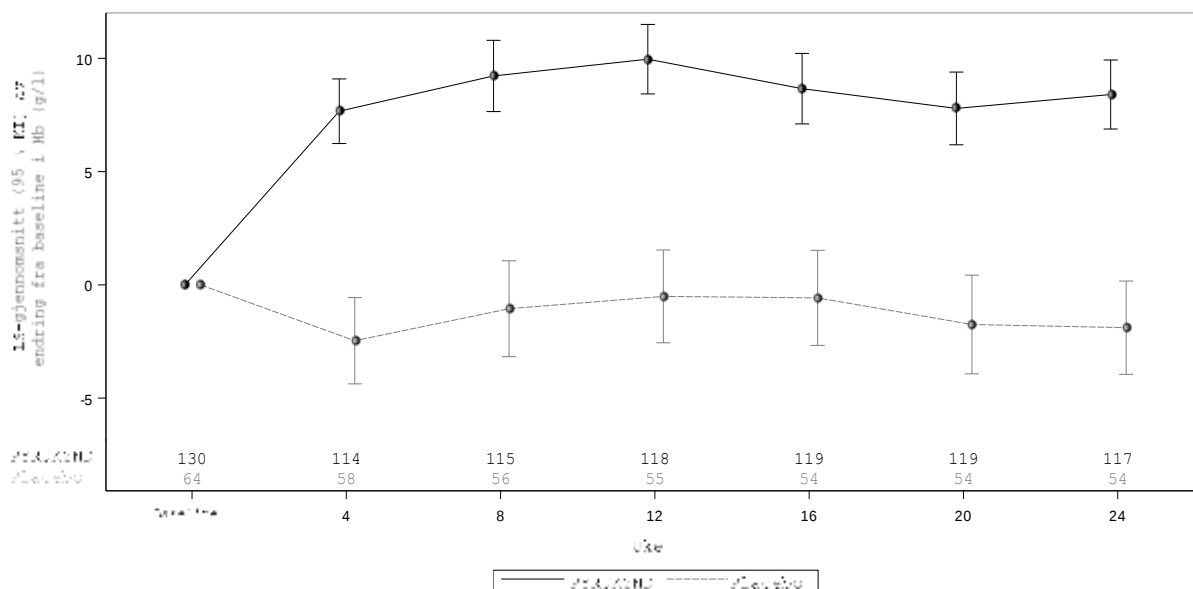
Merk: For endepunktene for endring fra baseline i gjennomsnittlig Hb-konsentrasjon fra uke 12 til og med uke 24 og endring fra baseline i gjennomsnittlig FACIT-Fatigue score fra uke 12 til og med uke 24, er 95 % KI og de tosidige p-verdiene basert på en analyse av kovarians (ANCOVA)-modellen, som inkluderte endring fra baseline som den avhengige variabelen, behandlingsgruppen som den uavhengige variabelen, og baseline og de randomiserte stratifiseringsfaktorer som kovarianser.

De fleste pasientene i Pyrukynd-armen opplevde en økning fra baseline i gjennomsnittlig Hb fra uke 12 til og med 24 (figur 1). Dosering med Pyrukynd førte til tidlig og vedvarende økning i Hb (Figur 2). Med fortsatt eksponering for Pyrukynd i den åpne forlengelsesperioden, ble økningene i Hb-konsentrasjoner opprettholdt med uke 48 gjennomsnittlig endring fra baseline på 9,3 g/l (95 % KI: 7,67, 10,97) eller 0,9 g/dl (95 % KI: 0,77, 1,10) eller 0,6 mmol/l (95 % KI: 0,48, 0,68).

Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline i hemoglobin fra uke 12 til og med uke 24 etter pasient – alle randomiserte pasienter (*ENERGIZE*)



Figur 2: Endring fra baseline i hemoglobin over tid – alle randomiserte pasienter (*ENERGIZE*)



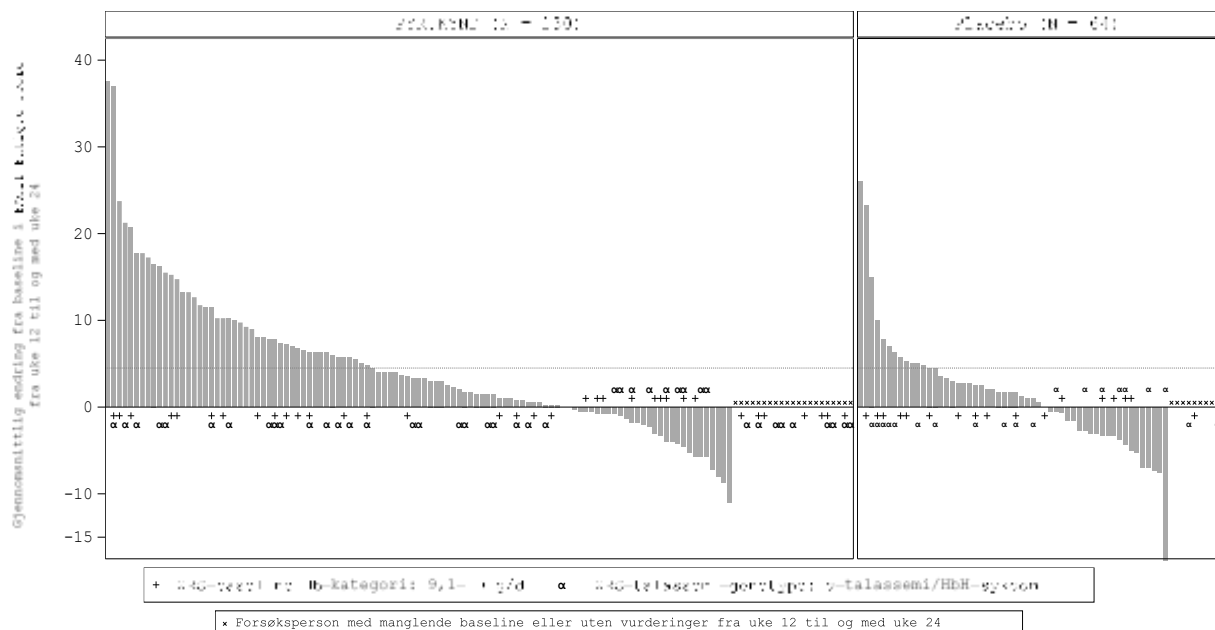
Av de 55 pasientene med Hb-respons i Pyrukynd-armen var den gjennomsnittlige økningen i Hb 15,55 g/l (1,56 g/dl eller 0,96 mmol/l) og median responsvarighet 19,6 uker (område 4,0 til 23,4+ uker) i løpet av den 24-ukers dobbeltblinde perioden. Med fortsatt eksponering for Pyrukynd i den åpne forlengelsesperioden opptil totalt 126,1 uker, var median responsvarighet 32,9 uker (område 15,4 til 99,3+ uker).

Pasienter i Pyrukynd-armen opplevde en forbedring sammenlignet med placebo i endringen fra baseline til uke 24 for 2 markører for hemolyse (indirekte bilirubin [-10,62 μ mol/l (95 % KI: -13,74, -7,50)] og laktatdehydrogenase [-24,28 u/l (95 % KI: -45,40, -3,15)]) og 1 markør for erytropoiese (retikulocytter/erytrocytter-forhold [-0,0135 (95 % KI: -0,0217, -0,0053)]). Ingen forbedringer for pasienter i Pyrukynd-armen sammenlignet med placebo ble observert for haptoglobin eller erythropoietin.

Under behandling med Pyrukynd ble hepatisk jernkonsentrasjon kun vurdert under den åpne forlengelsesperioden. Pasienter behandlet med Pyrukynd opplevde en forbedring i hepatisk jernkonsentrasjon ved uke 48 under den åpne forlengelsesperioden, gjennomsnittlig endring fra baseline på -0,84 mg/g (95 % KI: -1,33, -0,36).

Pasientene ble utmattet ved baseline reflektert av en gjennomsnittlig FACIT-Fatigue-score på omtrent 36 i både Pyrukynd- og placeboarmene. En høyere andel pasienter i Pyrukynd-armen sammenlignet med placeboarmen opplevde en meningsfull endringsterskel innen person for FACIT-Fatigue-score, definert som en forbedring på $\geq 4,5$ poeng fra baseline i gjennomsnittlig FACIT-Fatigue-score fra uke 12 til 24 [14,2 % (95 % KI: 1,1, 27,2)] (figur 3).

Figur 3: Gjennomsnittlig endring fra baseline i FACIT-Fatigue score fra uke 12 til og med uke 24 – alle randomiserte pasienter (ENERGIZE)



Merk: Den stiplede linjen representerer den meningsfulle endringsterskelen innen personen for FACIT-Fatigue-scorene.

Ved baseline var den gjennomsnittlige 6-minutters gangtestdistansen (6MWT) 422 meter i Pyrukynd-armen og 412 meter i placebo-armen. Pasienter i Pyrukynd-armen opplevde forbedret gangkapasitet sammenlignet med placebo som vurdert ved endring fra baseline til uke 24 i 6MWT-avstand. LS-gjennomsnittsendringen (SE) var 30,48 meter (5,651) i Pyrukynd-armen og 7,11 meter (7,346) i placebo-armen. LS gjennomsnittlig (SE) forskjell var 23,36 meter (8,337) (95 % KI: 6,90, 39,83).

Pasienter med transfusjonsavhengig talassemi (ENERGIZE-T)

Effekten av Pyrukynd ble studert i en multinasjonal, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (ENERGIZE-T) av 258 voksne pasienter med transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi, definert som å ha hatt 6 til 20 RBC-enheter transfusert og ikke lenger enn en 6-ukers transfusjonsfri periode i løpet av de 24 ukene før randomisering. Pasienter ble inkludert hvis de hadde en dokumentert diagnose av talassemi (beta-talassemi med eller uten alfa-globin genmutasjoner, HbE/beta-talassemi eller alfa-talassemi/HbH-sykdom). Pasienter ble ekskludert hvis de hadde aktiv og/eller ukontrollert hjerte- eller lungesykdom. Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk region (Nord-Amerika og Europa vs. Asia-Stillehavsområdet vs. resten av verden) og talassemi-genotype (β^0/β^0 vs. ikke- β^0/β^0).

Blant de 258 pasientene med transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi ble 171 pasienter randomisert til å motta 100 mg Pyrukynd to ganger daglig i løpet av den 48 uker lange dobbeltblinde perioden. Median varighet av behandling med Pyrukynd var 48,1 uker (område 0,3 til 59,9 uker). Totalt sett ble 104 (60,5 %) pasienter eksponert for Pyrukynd i > 48 uker. Blant de 258 randomiserte

pasientene var medianalderen 33,5 år (område 18 til 67) og 47,3 % var menn; 62,0 % var fra Nord-Amerika og Europa, 18,2 % var fra Asia-Stillehavsområdet og 19,8 % var fra resten av verden; rase ble rapportert hos 95,7 % av pasientene: 60,1 % hvite, 30,2 % asiatiske, 0,8 % svarte eller afroamerikanere, 0,8 % multietniske og 3,9 % ukjente.

Baseline sykdomsegenskaper er vist i tabell 4.

Tabell 4: Baseline sykdomsegenskaper hos pasienter med transfusjonsavhengig-talassemi (ENERGIZE-T)

Baseline sykdomsegenskaper ¹	Pyrukynd N = 171	Placebo N = 87	Totalt N = 258
Hemoglobin (g/l), n¹	171	87	258
Median	89,60	89,20	89,35
(min, maks)	(51,0, 118,4)	(51,2, 109,0)	(51,0, 118,4)
Talassemi-genotype, n (%)			
beta ⁰ /beta ⁰	75 (43,9)	39 (44,8)	114 (44,2)
ikke-beta ⁰ /beta ⁰	96 (56,1)	48 (55,2)	144 (55,8)
alfa-talassemi/HbH-sykdom	9 (5,3)	3 (3,4)	12 (4,7)
beta-talassemi	162 (94,7)	84 (96,6)	246 (95,3)
Transfusjonsbyrde (RBC-enheter), n (%)²			
≤ 12	54 (31,6)	21 (24,1)	75 (29,1)
> 12	117 (68,4)	66 (75,9)	183 (70,9)
Hepatisk jernkonsentrasjon (mg/g), n	133	74	207
Median	4,58	4,43	4,55
(min, maks)	(0,37, 28,21)	(0,37, 20,47)	(0,37, 28,21)
Tidligere historie med splenektomi, n (%)	92 (53,8)	49 (56,3)	141 (54,7)
Tidligere historikk for kolecystektomi, n (%)	42 (24,6)	24 (27,6)	66 (25,6)
Tidligere historie med jern chelation, n (%)	165 (96,5)	87 (100)	252 (97,7)

Hb: hemoglobin, RBC: røde blodceller

¹ n er antallet pasienter uten manglende data

² Pretransfusjon Hb-terskelen er gjennomsnittet av alle pretransfusjons Hb-konsentrasjoner for RBC-transfusjoner administrert i løpet av den 24-ukers perioden før randomisering. Pretransfusjon Hb-terskel i g/dl: median 8,94 (område: 5,1 til 11,8). Pretransfusjon Hb-terskel i mmol/l: median 5,54 (område: 3,2 til 7,3).

³ Totalt antall RBC-enheter transfusert i 24-ukers perioden før randomisering.

Blant de 12 randomiserte pasientene med transfusjonsavhengig alfa-talassemi var median alder 42,0 år (område 25 til 62) og 41,7 % var menn; rase ble rapportert hos 100 % av pasienter: 58,3 % asiatisk, 25,0 % hvit og 16,7 % ukjent; 66,7 % var fra Nord-Amerika og Europa og 33,3 % var fra Asia og Stillehavsområdet. I 24-ukers perioden før randomisering fikk 75,0 % av pasientene transfusert ≤ 12 RBC-enheter og 25,0 % fikk transfusert > 12 RBC-enheter. Ved baseline var median før-transfusjon Hb-terskelen 79,90 g/l (område 58,7 til 91,9) eller 7,99 g/dl (område 5,9 til 9,2) eller 4,95 mmol/l (område 3,6 til 5,7) og median hepatisk jernkonsentrasjon var 6,3 mg/g (område 1,22 til 16,11). Det var 25,0 % av pasienter med en tidligere historie med splenektomi, 16,7 % med en tidligere historie for kolecystektomi og 100 % med en tidligere historie med jernchelation.

Effekteresultatene, inkludert primære og sekundære endepunkter som karakteriserer varigheten av effekten av Pyrukynd versus placebo på transfusjonsbyrden, er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemi (ENERGIZE-T)

	Pyrukynd N = 171	Placebo N = 87	Forskjell	
Primært endepunkt	n (%)	n (%)	Justert forskjell² (%) (95 % KI)	p-verdi¹
TRR: ≥ 50 % reduksjon i RBC-enheter transfusert med en reduksjon på ≥ 2 RBC-enheter transfusert, i alle påfølgende 12 uker til og med uke 48, sammenlignet med baseline	52 (30,4)	11 (12,6)	17,6 (8,0, 27,2)	0,0003
Sekundære endepunkter	n (%)	n (%)	Justert forskjell² (%) (95 % KI)	p-verdi¹
≥ 50 % reduksjon fra baseline i RBC-enheter transfusert i påfølgende 24 uker	23 (13,5)	2 (2,3)	11,1 (5,1, 17,0)	0,0003
≥ 33 % reduksjon fra baseline i RBC-enheter fra uke 13 til og med uke 48	25 (14,6)	1 (1,1)	13,4 (7,7, 19,1)	< 0,0001
≥ 50 % reduksjon fra baseline i RBC-enheter fra uke 13 til og med uke 48	13 (7,6)	1 (1,1)	6,4 (1,9, 10,9)	0,0056

KI: konfidensintervall, RBC: rød blodcelle, TRR: transfusjonsreduksjonsrespons

¹ Alle p-verdier er tosidige og alle resultater er statistisk signifikante.

² Forskjellen er justert for randomiseringsstratifiseringsfaktorer, som inkluderte geografisk region (Nord-Amerika og Europa vs. Asia-Stillehavsområdet vs. Resten av verden) og talassemi-genotype (β^0/β^0 vs. ikke- β^0/β^0). Den tosidige p-verdien er basert på Mantel-Haenszel stratum vektet metode som justerer for randomiseringsstratifiseringsfaktorer.

I løpet av den dobbeltblinde perioden oppnådde 17 (9,9 %) pasienter i Pyrukynd-armen og 1 (1,1 %) pasienter i placebo-armen transfusjonsuavhengighet, definert som transfusjonsfri i minst 8 påfølgende uker til og med uke 48. Tre pasienter i Pyrukynd-armen mottok ingen transfusjoner i løpet av den 48-ukers dobbeltblinde perioden. Ved slutten av den dobbeltblindede perioden hadde 4 pasienter i Pyrukynd-armen vært transfusjonsfrie i > 40 uker, inkludert 1 pasient i 59,9 uker. Med fortsatt eksponering for Pyrukynd i den åpne forlengelsesperioden opptil totalt 99,3 uker, hadde 3 pasienter i Pyrukynd-armen fortsatt å være transfusjonsfrie i 64,3, 75,0 og 77,1 uker.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pyrukynd i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av ikke-transfusjonsavhengig og transfusjonsavhengig alfa- eller beta-talassemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Eldre

Kliniske studier av Pyrukynd inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og over for å kunne avgjøre hvorvidt de responderer annerledes enn yngre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til mitapivat har blitt karakterisert hos friske voksne og pasienter med talassemi. Mitapivat absorberes omgående, distribueres bredt og demonstrerer lav clearance etter oral administrasjon.

Autoinduksjon av mitapivatclearance var evident ved gjentatt dosering.

Farmakonetikken til mitapivat viste lav til moderat variasjon hos friske voksne forsøkspersoner.

Absorpsjon

Mitapivat ble lett absorbert etter enkle og flere doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med talassemi. Median T_{maks} -verdier ved steady state var 0,5 til 1 time etter dose på tvers av doseområdet som ble studert (5 mg til 700 mg to ganger daglig).

Den absolutte biotilgjengeligheten etter enkeltdose var omtrent 73 %.

Effekt av mat

Etter administrasjon av en enkeltdose og et måltid med høyt fettinnhold (omtrent 900 til 1 000 kalorier totalt, med 500 til 600 kalorier fra fett, 250 kalorier fra karbohydrater og 150 kalorier fra proteiner) til friske forsøkspersoner, var det ingen endring i AUC_{inf} , men mitapivat C_{max} ble redusert med 42 %. Administrasjon av mitapivat sammen med et fettrikt måltid hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til mitapivat.

Distribusjon

Mitapivat er svært proteinbundet (97,7 %) i plasma med lav RBC-distribusjon. Gjennomsnittsvolumet for distribusjon (V_z) var 135 l.

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at mitapivat primært er metabolisert av CYP3A4. Etter en enkelt oral dose på 120 mg med strålemerket mitapivat til friske forsøkspersoner, var uendret mitapivat den viktigste sirkulerende komponenten.

Studier av in vitro-legemiddelinteraksjon

Metabolismeveier

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

Legemiddeltransportersystemer

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

Eliminasjon

Mitapivat har gjennomsnittlig $t_{1/2}$ som går fra 16,2 til 79,3 timer etter enkeltdoseadministrasjoner (5 til 2500 mg) i fastende tilstand til friske forsøkspersoner.

Etter én oral administrasjon av strålemerket mitapivat til friske forsøkspersoner, var total gjenoppretting av administrert radioaktiv dose 89,1 %, med 49,6 % i urin (2,6 % uendret) og 39,6 % i fæces (mindre enn 1 % uendret).

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk betydningsfulle virkninger på farmakokinetikken til mitapivat basert på alder, kjønn, etnisitet eller kroppsvekt.

Eldre

Det var 7 pasienter på 65 år eller eldre som fikk mitapivat i de kliniske studiene *ENERGIZE* og *ENERGIZE-T*. No differences in the pharmacokinetics were observed in these patients compared to younger patients.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til mitapivat ble studert hos voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Etter en enkel oral administrasjon av 50 mg mitapivat, demonstrerte forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon 36 % større eksponering (AUC_{∞}) til mitapivat, sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Denne forskjellen i eksponering anses ikke å være klinisk betydelig. Geometriske gjennomsnittlige C_{max} -verdier var på lignende nivåer mellom armene. Det var ingen større endringer i plasmaproteinbinding eller halveringstid for eliminering hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon relativt til friske kontroller. Mitapivat er ikke studert hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C).

Nedsatt nyrefunksjon

Effektene av nedsatt nyrefunksjon på mitapivats farmakokinetikk ble vurdert som en del av de farmakokinetiske populasjonsanalysene. Det var 12 pasienter med mild (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [$eGFR$] ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) og 5 med moderat ($eGFR \geq 30$ til < 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon. Steady-state AUC var lik mellom pasienter med normal nyrefunksjon og mild nedsatt nyrefunksjon. Geometrisk gjennomsnitt for steady-state AUC fra det lille antallet pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var høyere enn for pasienter med normal nyrefunksjon, men innenfor området for steady-state AUC-er observert for pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det er ingen data tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til mitapivat hos barn og ungdommer under 18 år, er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mitapivat var ikke kreftfremkallende hos transgene rasH2-mus ved administrering to ganger daglig i minst 26 uker, opptil den høyeste totale daglige dosen på 500 mg/kg/dag hos hannmus (4,8 ganger menneskelig eksponering) og 250 mg/kg/dag hos hunnmus (1,9 ganger menneskelig eksponering).

I den 2 år lange karsinogenitetsstudien på rotter ble det observert proliferative og neoplastiske lesjoner i lever, skjoldbruskkjertel, eggstokker og bukspyttkjertel. Funn i lever og skjoldbruskkjertel ble tilskrevet CYP-enzyminduksjon og ble ansett som gnagerspesifikke. I eggstokkene ble det observert en økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av granulosa og/eller luteal/granulosacellehyperplasi ved mitapivat AUC_{0-12t} -verdier 86 ganger over området observert hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 100 mg to ganger daglig. Benign acinøs hyperplasi og adenom i eksokrin pankreas ble observert med økt insidens og/eller alvorlighetsgrad hos hanndyr i alle doseringsgrupper (30, 100 og 300 mg/kg/dag): Det ble ikke fastslått noe nivå for «ingen effekt». Insidensen av pankreasfunn var kun utenfor det historisk observerte området i studiepopulasjonen ved 300 mg/kg/dag (35 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Relevansen for pankreasfunnene for mennesker er ikke kjent.

Mitapivat var ikke mutagent i en *in vitro*-analyse ved bakteriell reversmutasjons (Ames)-test. Mitapivat var ikke klastogent i en *in vitro*-analyse på human lymfocyt-mikronukleus og heller ikke i en *in vivo* -analyse på mikronukleus fra benmarg hos rotter.

I studier på embryo-føtal utvikling ble det observert føtale bivirkninger ved AUC_{0-12t} -verdier 48 ganger (rotter) og 2,4 ganger (kaniner) over human AUC_{0-12t} -verdi ved MRHD.

I en studie på embryo-føtal toksisitet hos rotter, ble oral administrasjon av mitapivat forbundet med føtale bivirkninger, inkludert en nedgang i gjennomsnittsantall og kullstørrelse av levedyktige fostre,

lavere gjennomsnittlig fostervekt og eksterne-, bløtvevs- og skjelettmisdannelser knyttet til testsubstansen. Det maternale og føtale nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) forekom ved en dose på 50 mg/kg/dag (10 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

I en studie på embryo-føtal toksisitet hos kaniner førte oral administrasjon av mitapivat til lavere gjennomsnittlig fosterkroppsvikt. Det ble ikke observert noen effekt på føtal morfologi. Maternal og føtal NOAEL forekom ved en dose på 60 mg/kg/dag (1,1 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

Hos rotter har mitapivat vist seg å indusere perinatal mortalitet i forbindelse med legemiddelindusert dystoki / forlenget fødsel, både i studier på pre- og post-natal utvikling og juvenil toksisitet, ved doser ≥ 50 mg/kg/dag (≥ 15 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD).

I en studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling resulterte ikke oral administrasjon av mitapivat to ganger daglig ved doser opptil 300 mg/kg/dag hos hannrotter og 200 mg/kg/dag hos hunnrotter før og under parring, og videre hos hunndyr i løpet av organogenese, til fertilitetsbivirkninger hos verken hunn- eller hanndyr. Reversible funn knyttet til reproduksjonsorganene til hunndyr og hanndyr ble observert, og disse ble vurdert som relatert til aromatasehemming. Hos hanndyr ble det sett reversible, mikroskopiske funn (degenerasjon av tubuli seminiferi, retensjon av spermatider, atypiske reststoffer i testiklene og forhøyet insidens av celleavfall i bitestiklene) som samsvarer med unormale spermaevalueringsfunn (reduisert spermimotoilitet og -tetthet, forhøyet antall unormale spermier) som ble observert ved AUC_{0-12t}-verdier ≥ 18 ganger over den humane eksponeringen ved MRHD. Hos hunndyr ble det observert redusert antall østrusfaser før parring ved AUC_{0-12t}-verdier 37 ganger over human eksponering ved MRHD, og denne endringen forsvant da doseringen ble avsluttet.

I studier på toksisitet ved gjentatt dosering med hunn- og hannrotter, ble det observert endringer i reproduksjonsorganer, som var forbundet med aromatasehemming. Hos hanndyr ble det observert lavere bikjønnskjertervekt og høyere testisvekt, i tillegg til at mikroskopiske funn ble observert i testis og bikjønnskjerterlene ved AUC_{0-12t}-verdier $\geq 3,5$ ganger human eksponering ved MRHD. Hos hunndyr ble det observert høyere ovarievekt og lavere uterusvekt. Det forekom mikroskopiske funn i ovariene og vagina ved AUC_{0-12t}-verdier 2,3 ganger human eksponering. Alle funnene var reversible.

I en juvenil toksikologistudie som ble igangsatt hos 7 dager gamle rotter og som fortsatte frem til kjønnsmodenhet, ble de fleste behandlingsmessige funnene ansett å være forbundet med aromatasehemming. Hos hanndyr ble det observert mikroskopiske funn i testis fra lavt dosenivå på 30 mg/kg/dag (1,1 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD), og det ble observert forsinket kjønnsmodning, unormale spermaevalueringsfunn samt parrings- og fertilitetsendringer ved ≥ 150 mg/kg/dag (≥ 17 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Hos hunndyr ble det observert endringer i egglosningssyklus ved høyt dosenivå på 200 mg/kg/dag (45 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD). Alle evaluerbare reproduktive endringer var reversible eller delvis reversible. Behandlingsassosiert nedgang og økning i kroppsvikt ble observert hos henholdsvis hanndyr og hunndyr, ved ≥ 15 ganger human AUC_{0-12t} ved MRHD, og det ble ikke reversert hos hunndyr. Benforandringer, inkludert lav bentetthet og -masse, ble observert ved $\geq 1,1$ og ≥ 15 ganger human eksponering i henholdsvis hanndyr og hunndyr. Disse endringene var fullstendig reversible hos hunndyr. Hos hanndyr var de fullstendig reversible ved 1,1 ganger human eksponering, og delvis reversible ved høyere eksponeringsnivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Mannitol (E421)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Indigokarmin (E132)
Makrogol (polyetylglykol) (E1521)

Trykksverte

Skjellakk (E904)
FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133)
Titandioksid (E171)
Ammoniumhydroksid (E527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Pasienter kan oppbevare Pyrukynd ved romtemperatur (under 25 °C) for en enkelt periode på opptil 3 måneder og skal deretter kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pyrukynd filmdrasjerte tabletter leveres i PVC/PCTFE/Alu-blisterpakninger i pappesker.

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 14 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1662/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Storbritannia (Nord-Irland)

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (pakning med 56 × 5 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/22/1662/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (pakning med 56 × 5 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

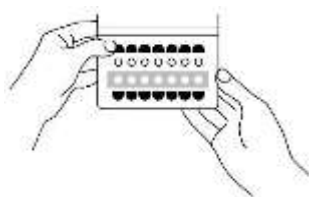
Filmdrasjert tablett
14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

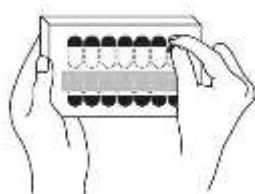
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden



3. Trykk tabletten gjennom folien

TRYKK
TREKK BORT



SØN
MAN
TIRS
ONS
TORS
FRE
LØR

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (nedtrappingspakning med 7 × 5 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/22/1662/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (nedtrappingspakning som inneholder 7 × 5 mg filmdrasjerte tabletter, og nedtrappingspakning som inneholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

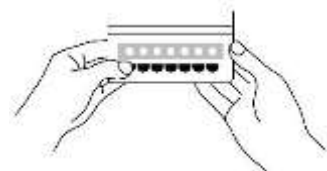
Filmdrasjert tablett
7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



3. Trykk tabletten gjennom folien

Én tablett hver dag

TRYKK

TREKK BORT

Uke 1 / Uke 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. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE (5 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (pakning med 56 × 20 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/22/1662/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (pakke med 56 × 20 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

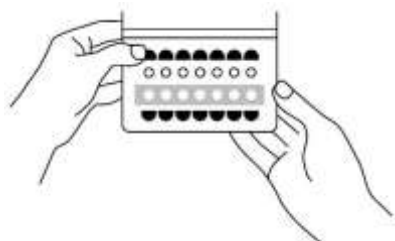
Filmdrasjert tablett
14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

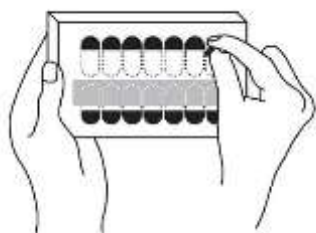
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



3. Trykk tabletten gjennom folien

TRYKK
TREKK BORT



SØN
MAN
TIRS
ONS
TORS
FRE
LØR

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (nedtrappingspakning som inneholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).
Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmdrasjert tablett**

Hver pakning med 14 filmdrasjerte tabletter inneholder:
7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 20 mg
7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 5 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (nedtrappingspakning som inneholder 7 × 20 mg og 7 × 5 mg filmdrasjerte tabletter, og nedtrappingspakning som inneholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

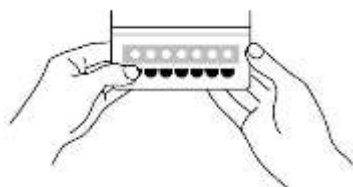
Filmdrasjert tablett
7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

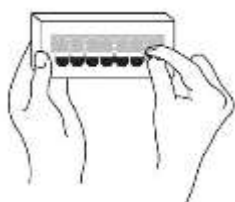
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



3. Trykk tablett gjennom folien

Én tablett hver dag

TRYKK

TREKK BORT

Uke 1 / Uke 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. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE (20 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (pakning med 56 × 50 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/22/1662/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (pakning med 56 × 50 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

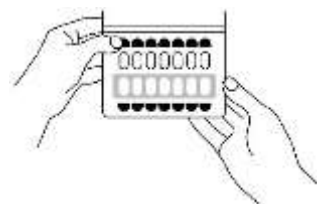
Filmdrasjert tablett
14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

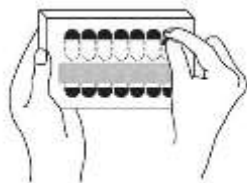
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



3. Trykk tabletten gjennom folien

TRYKK
TREKK BORT



SØN
MAN
TIRS
ONS
TORS
FRE
LØR

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (nedtrappingspakning som inneholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 50 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmdrasjert tablett**

Hver pakning med 14 filmdrasjerte tabletter inneholder:
7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 50 mg
7 filmdrasjerte tabletter av Pyrukynd 20 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (nedtrappingspakning som inneholder 7 × 50 mg og 7 × 20 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

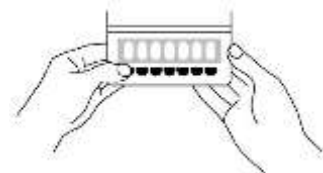
Filmdrasjert tablett
7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

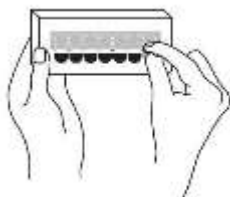
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



3. Trykk tabletten gjennom folien

Én tablett hver dag

TRYKK

TREKK BORT

Uke 1

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/22/1662/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE (50 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (pakning med 56 × 100 mg filmdrasjerte tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pyrukynd 100 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Kan oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) for en enkelt periode på opptil 3 måneder og skal deretter kastes.

Dato fjernet fra kjøleskap: ____/____/____.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pyrukynd 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERPAKNING (pakning med 56 × 100 mg filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 100 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg mitapivat (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

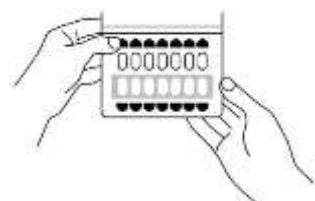
Filmdrasjert tablett
14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

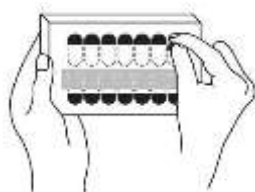
Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

ÅPNES SLIK

1. TRYKK med tommelen



2. Snu pakningen og TREKK BORT den hevede fliken på baksiden



3. Trykk tablettene gjennom folien

TRYKK
TREKK BORT



SØN
MAN
TIRS
ONS
TORS
FRE
LØR

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Kan oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) i en enkelt periode på opptil 3 måneder og skal deretter kastes.

Dato fjernet fra kjøleskap: ____/____/____.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1662/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Pyrukynd 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERE (100 mg filmdrasjerte tabletter)
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pyrukynd 100 mg
mitapivat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter
Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter
Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter
mitapivat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pyrukynd er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pyrukynd
3. Hvordan du bruker Pyrukynd
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pyrukynd
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pyrukynd er og hva det brukes mot

Pyrukynd inneholder virkestoffet mitapivat.

Pyrukynd brukes til å behandle voksne med en arvelig tilstand som kalles pyruvatkinasemangel. Pasienter med pyruvatkinasemangel har endringer i et enzym i de røde blodcellene som kalles pyruvatkinase, og resultatet er at det ikke virker som det skal. Dette fører til at de røde blodcellene brytes ned for raskt, en prosess som kalles hemolytisk anemi.

Pyrukynd bidrar til at pyruvatkinaseenzymet fungerer bedre. Dette øker energien i de røde blodcellene og hindrer dem i å brytes for raskt ned.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Pyrukynd fungerer eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Pyrukynd

Ikke ta Pyrukynd

- dersom du er allergisk overfor mitapivat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pyrukynd.

Det er viktig at du ikke slutter brått å ta dette legemidlet, ettersom det kan føre til forverret anemi med plutselig nedbrytning av de røde blodcellene (akutt hemolyse).

- Dersom du ønsker å slutte å ta Pyrukynd, må du først snakke med legen om det.
- Legen forteller deg hvordan du slutter å ta dette legemidlet, vanligvis ved å redusere dosen gradvis. Dette har til hensikt å forebygge bivirkninger som skyldes plutselig nedbrytning av røde blodceller.

Se avsnitt 4 nedenfor for mer informasjon om disse bivirkningene.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om mitapivat er trygt og virkningsfullt for dem.

Andre legemidler og Pyrukynd

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Særlig er det viktig at du:

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene, ettersom de kan øke risikoen for bivirkninger fra Pyrukynd (for eksempel søvnløshet), eller de kan hindre Pyrukynd i å virke som det skal:

- visse legemidler mot soppinfeksjoner, som itrakonazol
- visse legemidler mot tuberkulose, som rifampicin
- visse legemidler mot magesår, halsbrann og sure oppstøt, som famotidin

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene, ettersom Pyrukynd kan hindre disse legemidlene fra å fungere som de skal:

- visse beroligende midler, som midazolam
- visse prevensjonsmidler (p-piller) som inneholder hormoner, som etinyløstradiol
- visse former for kjemoterapi mot kreft, som irinotekan, cyklofosfamid, paklitaksel
- visse legemidler for å hjelpe med røykeslutt, som bupropion
- visse legemidler mot magesår, halsbrann og sure oppstøt, som omeprazol
- visse legemidler for diabetes type 2, som repaglinid
- visse blodfortynnende midler, som warfarin, dabigatraneteksilat
- visse legemidler mot hjerteproblemer, som digoksin
- visse legemidler til behandling av epilepsi, som karbamazepin, fenytoin, valproat
- visse sterke smertestillende legemidler, som alfentanil
- visse legemidler som skal hindre avstøtning av et organ etter transplantasjon, som ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- visse legemidler til behandling av unormal hjerterytme, som kinidin
- visse legemidler til behandling av migrene, som ergotamin
- visse legemidler til behandling av kroniske smerter, som fentanyl
- visse legemidler til kontroll av ufrivillige bevegelser eller lyder, som pimozid
- visse legemidler til behandling eller forebygging av urinsyregikt, som kolkisin

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør unngå å bli gravid mens du bruker Pyrukynd.

- Dette fordi behandlingen kan skade det ufødte barnet.
- Kontakt lege umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar dette legemidlet.

Amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å amme. Dette fordi det ikke er kjent hvorvidt legemidlet skilles ut i morsmelk eller hvordan det kan virke på barnet.

Fertilitet

Mens man bruker Pyrukynd, kan mulighetene til å få barn (forplantning) reduseres for menn og kvinner. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du planlegger å få barn.

Prevensjon for kvinner

Dersom du kan bli gravid, må du bruke pålitelig prevensjon mens du tar Pyrukynd. Dette må du også gjøre i minst 1 måned etter at du har tatt den siste dosen.

Når du tar Pyrukynd, kan det være at enkelte prevensjonsmidler som inneholder hormoner (for eksempel p-piller), ikke fungerer som de skal, og det kan være risiko for at du kan bli gravid. Snakk med lege, apotek eller sykepleier om prevensjonsmetoder som kan passe for deg mens du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve søvnløshet (insomni) når du bruker Pyrukynd. Dersom dette skjer med deg, må du være forsiktig når du kjører eller bruker maskiner.

Pyrukynd inneholder laktose and natrium

Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor enkelte sukkerarter, kontakt legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så og si «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Pyrukynd

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du bruke

Den anbefalte startdosen med Pyrukynd er én 5 mg tablett som tas to ganger daglig. Legen din kan gradvis øke dosen med noen få ukers mellomrom basert på resultatene av blodprøvene dine (hemoglobinnivåer) og hvor godt tilstanden din responderer, opptil maksimalt én 50 mg tablett som tas to ganger daglig.

Du bør fortsette å ta legemidlet med mindre legen sier at du skal slutte.

Hvordan du tar Pyrukynd

Pyrukynd tas gjennom munnen.

- Svelg tabletten hel.
- Du kan den med eller uten mat.
- Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.

Eldre

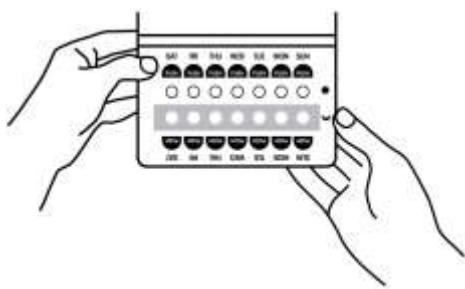
Pyrukynd har blitt brukt av et begrenset antall pasienter fra 65 år og eldre. Det er ingen holdepunkter for at eldre pasienter trenger en annen dose enn yngre voksne.

Slik åpner du blisteren

De følgende bildene viser hvordan du tar tabletten ut av blisteren.

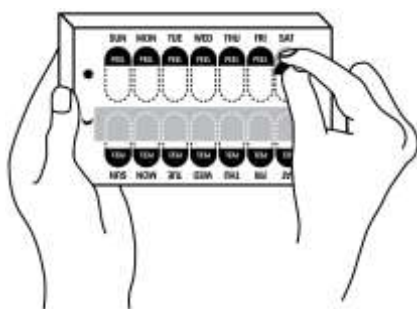
Finn den riktige blisterlommen som angitt av ukedagen, og, hvis det er aktuelt, tidspunktet på dagen (morgen- eller kveldsdose, slik det vises på blisteren med sol- og månesymboler). Ved den tilhørende fliken:

1. Bruk tommelen til å TRYKKE.



Bildet over viser innsiden av blisterpakningen.

2. Snu pakningen, TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



Bildet over viser baksiden av blisterpakningen.

3. Trykk tablett gjennom folien.

Dersom du tar for mye av Pyrukynd

Dersom du har tatt mer Pyrukynd enn du burde, må du umiddelbart snakke med en lege eller kontakte nærmeste legevakt. Ta legemiddelpakningen med deg så du kan vise legen hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Pyrukynd

- Dersom du har glemt en dose med fire timer eller mindre, tar du den så fort som mulig.
- Dersom du har glemt en dose i mer enn fire timer, skal du ikke ta en erstatningsdose. Ta den neste planlagte dosen som du vanligvis gjør.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pyrukynd

Du må ikke slutte brått å ta dette legemidlet.

- Dersom du ønsker å slutte å ta Pyrukynd, må du først snakke med legen om det.
- Legen forteller deg hvordan du slutter å ta dette legemidlet, vanligvis ved å redusere dosen gradvis.

Dette har til hensikt å forebygge bivirkninger som skyldes plutselig nedbryting av røde blodceller. Se avsnitt 4 nedenfor for mer informasjon om disse bivirkningene.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Søvnløshet (insomni)
- Reduserte nivåer av hormonet østron – observert i blodprøver hos menn
- Kvalme

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hetetokter
- Økte nivåer av hormonet testosteron – observert i blodprøver hos menn
- Reduserte nivåer av hormonet østradiol – observert i blodprøver hos menn

Bivirkninger du kan oppleve hvis du slutter brått å ta Pyrukynd

Dersom du slutter brått å ta Pyrukynd, kan symptomene omfatte:

- at du blir veldig trøtt
- at huden og det hvite i øynene gulner (gulsott)
- ryggsmarter
- mørk urin.

Snakk med legen med én gang dersom du opplever noen av disse symptomene etter at du slutter å ta dette legemidlet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pyrukynd

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pyrukynd

Virkestoffet er mitapivat.

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg mitapivat (som sulfat).

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg mitapivat (som sulfat).

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg mitapivat (som sulfat).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmdrasjerte tabletter:

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, mannitol (E421) og natriumstearyl fumarat.

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin, indigokarmin (E132).

Trykksverte: skjellakk (E904), svart jernoksid (E172) og ammoniumhydroksid (E527).

Se avsnitt 2: «Pyrukynd inneholder laktose and natrium».

Hvordan Pyrukynd ser ut og innholdet i pakningen

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter er runde, blå, filmdrasjerte tabletter med om lag 5 mm diameter og «M5» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter er runde, blå, filmdrasjerte tabletter med om lag 8 mm diameter og «M20» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter er avlange, blå, filmdrasjerte tabletter med om lag 16 mm x 6,8 mm størrelse og «M50» trykket med svart blekk på den ene siden og ingenting på den andre.

Pakninger for oppstart og vedlikehold av behandling

Pyrukynd 5 mg, 20 mg og 50 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i 4 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 14 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder 56 filmdrasjerte tabletter.

Pakninger for nedtrapping eller avslutning av behandling:

Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 7 tabletter.

Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter + Pyrukynd 5 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter (7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg + 7 filmdrasjerte tabletter med 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmdrasjerte tabletter + Pyrukynd 20 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter (7 filmdrasjerte tabletter med 50 mg + 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Storbritannia (Nord-Irland)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pyrukynd 100 mg filmdrasjerte tabletter mitapivat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pyrukynd er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pyrukynd
3. Hvordan du bruker Pyrukynd
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pyrukynd
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pyrukynd er og hva det brukes mot

Pyrukynd inneholder virkestoffet mitapivat.

Pyrukynd brukes til å behandle anemi hos voksne med en arvelig tilstand som kalles talassemi, uavhengig av genotype og transfusjonsbehov. Pasienter med talassemi har røde blodceller som brytes ned for raskt, en prosess kjent som hemolytisk anemi.

Pyrukynd hjelper et enzym i røde blodceller, kalt pyruvatkinase, til å jobbe bedre for å øke energien i de røde blodcellene dine og hindrer at de brytes ned for raskt.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Pyrukynd fungerer eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

Du må kontakte lege dersom du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre.

2. Hva du må vite før du bruker Pyrukynd

Ikke ta Pyrukynd

- dersom du er allergisk overfor mitapivat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pyrukynd.

Lever-skade har oppstått i løpet av de første 6 månedene av behandlingen med Pyrukynd.

Helsepersonell vil bruke blodprøver for å sjekke leververdiene dine før du begynner å ta Pyrukynd, og månedlig de første 6 månedene av behandlingen med Pyrukynd. Hvis økninger i levertester blir sett, kan legen midlertidig eller permanent avbryte behandlingen med Pyrukynd. Si fra til helsepersonell med en gang hvis du utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på leverproblemer, inkludert:

- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørkfarget urin
- smerte øverst til høyre i magen
- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst

Se avsnitt 4 nedenfor for mer informasjon om disse bivirkningene.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om mitapivat er trygt og virkningsfullt for dem.

Andre legemidler og Pyrukynd

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Særlig er det viktig at du:

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene, ettersom de kan øke risikoen for bivirkninger fra Pyrukynd (for eksempel søvnløshet), eller de kan hindre Pyrukynd i å virke som det skal:

- visse legemidler mot soppinfeksjoner, som itraconazol
- visse legemidler mot tuberkulose, som rifampicin

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene, ettersom Pyrukynd kan hindre disse legemidlene fra å fungere som de skal:

- visse beroligende midler, som midazolam
- visse prevensjonsmidler (p-piller) som inneholder hormoner, som etinyløstradiol
- visse former for kjemoterapi mot kreft, som irinotekan, cyklofosamid, paklitaksel
- visse legemidler for å hjelpe med røykeslutt, som bupropion
- visse legemidler for diabetes type 2, som repaglinid
- visse blodfortynnende midler, som warfarin, dabigatraneteksilat
- visse legemidler mot hjerteproblemer, som digoksin
- visse legemidler til behandling av epilepsi, som karbamazepin, fenytoin, valproat
- visse sterke smertestillende legemidler, som alfentanil
- visse legemidler som skal hindre avstøtning av et organ etter transplantasjon, som ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- visse legemidler til behandling av unormal hjerterytme, som kinidin
- visse legemidler til behandling av migrene, som ergotamin
- visse legemidler til behandling av kroniske smerter, som fentanyl
- visse legemidler til kontroll av ufrivillige bevegelser eller lyder, som pimozid
- visse legemidler til behandling eller forebygging av urinsyregikt, som kolkisin

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør unngå å bli gravid mens du bruker Pyrukynd.

- Dette fordi behandlingen kan skade det ufødte barnet.
- Kontakt lege umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar dette legemidlet.

Amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å amme. Dette fordi det ikke er kjent hvorvidt legemidlet skilles ut i morsmelk eller hvordan det kan virke på barnet.

Fertilitet

Mens man bruker Pyrukynd, kan mulighetene til å få barn (forplantning) reduseres for menn og kvinner. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du planlegger å få barn.

Prevensjon for kvinner

Dersom du kan bli gravid, må du bruke pålitelig prevensjon mens du tar Pyrukynd. Dette må du også gjøre i minst 1 måned etter at du har tatt den siste dosen.

Når du tar Pyrukynd, kan det være at enkelte prevensjonsmidler som inneholder hormoner (for eksempel p-piller), ikke fungerer som de skal, og det kan være risiko for at du kan bli gravid. Snakk med lege, apotek eller sykepleier om prevensjonsmetoder som kan passe for deg mens du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve søvnløshet (insomni) når du bruker Pyrukynd. Dersom dette skjer med deg, må du være forsiktig når du kjører eller bruker maskiner.

Pyrukynd inneholder laktose and natrium

Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor enkelte sukkerarter, kontakt legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så og si «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Pyrukynd

Pyrukynd tas gjennom munnen.

- Svelg tabletten hel.
- Du kan den med eller uten mat.
- Ikke del, knus, tygg eller løs opp tablettene.

Eldre

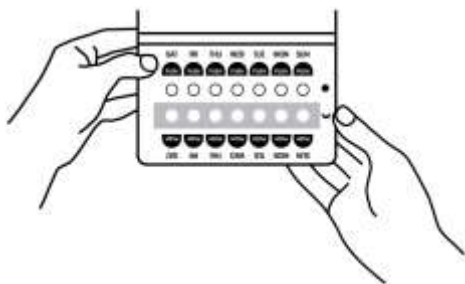
Pyrukynd har blitt brukt av et begrenset antall pasienter fra 65 år og eldre. Det er ingen holdepunkter for at eldre pasienter trenger en annen dose enn yngre voksne.

Slik åpner du blisteren

De følgende bildene viser hvordan du tar tabletten ut av blisteren.

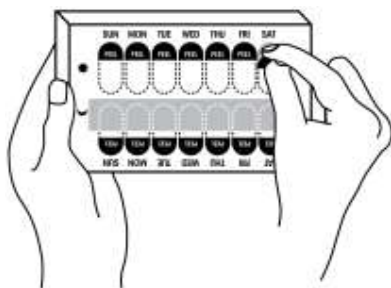
Finn den riktige blisterlommen som angitt av ukedagen, og, hvis det er aktuelt, tidspunktet på dagen (morgen- eller kveldsdose, slik det vises på blisteren med sol- og månesymboler). Ved den tilhørende fliken:

1. Bruk tommelen til å TRYKKE.



Bildet over viser innsiden av blisterpakningen.

2. Snu pakningen, TREKK BORT den hevede fliken på baksiden.



Bildet over viser baksiden av blisterpakningen.

3. Trykk tablett gjennom folien.

Dersom du tar for mye av Pyrukynd

Dersom du har tatt mer Pyrukynd enn du burde, må du umiddelbart snakke med en lege eller kontakte nærmeste legevakt. Ta legemiddelpakningen med deg så du kan vise legen hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Pyrukynd

- Dersom du har glemt en dose med fire timer eller mindre, tar du den så fort som mulig.
- Dersom du har glemt en dose i mer enn fire timer, skal du ikke ta en erstatningsdose. Ta den neste planlagte dosen som du vanligvis gjør.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pyrukynd

Hvis du ønsker å slutte å ta Pyrukynd, snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Søvnløshet (insomni)
- Hodepine
- Reduserte nivåer av hormonene østron og østradiol – sett i blodprøver hos menn
- Økte nivåer av hormonet testosteron – sett i blodprøver hos menn

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Svimmelhet
- Racing eller bankende hjerterytme (palpitasjoner)
- Kløende hud (pruritus)
- Utslett
- Leddsmerter
- Smerte i armer eller ben

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Høye leverenzymmer
- Protein i urinen

Andre mulige bivirkninger

Lever-skade har oppstått hos pasienter i løpet av de første 6 månedene med Pyrukynd. Si fra til helsepersonell med en gang hvis du utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på leverproblemer, inkludert:

- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørkfarget urin
- smerte øverst til høyre i magen
- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pyrukynd

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Hvis Pyrukynd tas ut av kjøleskapet, oppbevar det ved romtemperatur (under 25 °C), skriv ned datoen det ble tatt ut av kjøleskapet, og kast det 3 måneder etter den registrerte datoen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pyrukynd

Virkestoffet er mitapivat.

- Hver tablett, filmdrasjert inneholder 100 mg mitapivat (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, mannitol (E421) og natriumstearyl fumarat.
Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin, indigokarmin (E132) og makrogol (polyetylen glykol) (E1521).
Trykkfarge: skjellakk (E904), FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133), titandioksid (E171) og ammoniumhydroksid (E527).

Se avsnitt 2: «Pyrukynd inneholder laktose og natrium».

Hvordan Pyrukynd ser ut og innholdet i pakningen

Pyrukynd 100 mg tabletter, filmdrasjerte er avlange, blå tabletter, filmdrasjerte med omtrent 16 mm x 6,8 mm størrelse med «M100» trykt i blått blekk på begge sider.

Pyrukynd 100 mg tabletter, filmdrasjerte er tilgjengelige i 4 blisterpakninger, som hver inneholder 14 tabletter, filmdrasjerte. Hver eske inneholder 56 tabletter, filmdrasjerte.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Storbritannia (Nord-Irland)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Vedlegg IV

Konklusjoner vedrørende anmodning om databeskyttelse i ett år fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **databeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).