

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter  
Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter  
Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,3 mg laktos (som monohydrat).

### Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,4 mg laktos (som monohydrat).

### Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

### Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Blå, runda, filmdragerade tabletter med cirka 5 mm diameter, präglade med "M5" i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

### Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter

Blå, runda, filmdragerade tabletter med cirka 8 mm diameter, präglade med "M20" i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

### Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter

Blå, avlånga, filmdragerade tabletter, cirka 16 mm x 6,8 mm stora, präglade med "M50" i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pyrukynd är avsett för behandling av pyruvatkinasbrist (PK-brist) hos vuxna patienter (se avsnitt 4.4).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad startdos är 5 mg oralt två gånger dagligen.

För att gradvis öka hemoglobinnivåerna (Hb) och maximera effekten, ska Pyrukynd titreras med stigande doser om 5 mg två gånger dagligen, 20 mg två gånger dagligen och 50 mg två gånger dagligen. Dosökningarna ska ske var fjärde vecka (se tabell 1). Hb-nivån och transfusionsbehovet ska bedömas före höjning till nästa dosnivå, eftersom vissa patienter kan nå och bibehålla normala Hb-nivåer med 5 mg två gånger dagligen eller 20 mg två gånger dagligen. Den maximala rekommenderade dosen är 50 mg två gånger dagligen.

Pyrukynd är avsett som långtidsbehandling. Pyrukynd ska sättas ut om patientens hemolytiska anemi inte förbättras vid maximal rekommenderad dos, baserat på en helhetsbedömning av laboratorieresultat och patientens kliniska status, såvida det inte finns en annan förklaring till utebliven respons (t.ex. blödning, kirurgi eller andra samtidiga sjukdomar).

**Tabell 1: Dostitrering och underhållsschema**

Varaktighet	Dostitrering och underhållsbehandling
Dag 1 till vecka 4	<b>Alla patienter:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg två gånger dagligen</li></ul>
Vecka 5 till vecka 8	Om Hb-nivån ligger under normalintervallet eller om patienten har behövt en transfusion under de 8 senaste veckorna: <ul style="list-style-type: none"><li>• Öka till 20 mg två gånger dagligen och bibehåll dosen i 4 veckor.</li></ul> Om Hb-nivån ligger inom normalintervallet och patienten inte har behövt en transfusion under de 8 senaste veckorna: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bibehåll 5 mg två gånger dagligen.</li></ul>
Vecka 9 till vecka 12	Om Hb-nivån ligger under normalintervallet eller om patienten har behövt en transfusion under de 8 senaste veckorna: <ul style="list-style-type: none"><li>• Öka till 50 mg två gånger dagligen och bibehåll därefter dosen.</li></ul> Om Hb-nivån ligger inom normalintervallet och patienten inte har behövt en transfusion under de 8 senaste veckorna: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bibehåll den aktuella dosen (5 mg två gånger dagligen eller 20 mg två gånger dagligen).</li></ul>
Underhåll	Om Hb-nivån minskar, överväg upptitrering till maximalt 50 mg två gånger dagligen enligt ovanstående schema.

#### *Uppehåll eller utsättning*

För att minimera risken för akut hemolys bör plötsligt uppehåll i eller utsättning av behandlingen med Pyrukynd undvikas. Dosen ska minskas gradvis så att läkemedlet sätts ut under en period på 1–2 veckor (se tabell 2). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken på akut hemolys med förvärrad anemi (se avsnitt 4.4 och 4.8).

**Tabell 2: Schema för dosnedtrappning**

Nuvarande dos	Schema för dosnedtrappning		
	Dag 1–7	Dag 8–14	Dag 15
5 mg två gånger dagligen	5 mg <b>en gång</b> dagligen	Utsättning	N/A
20 mg två gånger dagligen	20 mg <b>en gång</b> dagligen	5 mg <b>en gång</b> dagligen	Utsättning
50 mg två gånger dagligen	50 mg <b>en gång</b> dagligen	20 mg <b>en gång</b> dagligen	Utsättning

N/A: ej relevant

#### *Missad dos*

Om patienten missar en dos Pyrukynd med 4 timmar eller mindre, ska dosen tas så snart som möjligt. Om patienten missar en dos med mer än 4 timmar ska ingen ersättningsdos tas, utan patienten ska vänta till nästa schemalagda dos. Därefter ska patienten återgå till sitt normala doseringsschema.

#### *Dosjusteringar på grund av biverkningar*

Om en dosreduktion krävs på grund av hantering av biverkningar och/eller tolerabilitet, kan dosen sänkas till nästa lägre dosnivå: 20 mg två gånger dagligen eller 5 mg två gånger dagligen.

Om läkemedlet behöver sättas ut på grund av en biverkning, ska schemat för dosnedtrappning (tabell 2) följas. I situationer då biverkningen utgör en större risk för patienten än risken för akut hemolys till följd av plötslig utsättning, ska behandlingen avbrytas utan nedtrappning och patienten övervakas med avseende på tecken på akut hemolys med förvärrad anemi.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Det finns begränsad mängd data för äldre patienter. Inga dosjusteringar rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns begränsad mängd data för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2.).

Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Pyrukynd för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Prekliniska studier på juvenila djur har genomförts (se avsnitt 5.3).

#### Administreringssätt

För oral användning.

Pyrukynd kan tas med eller utan mat. Tablettarna måste sväljas hela. Tablettarna får inte delas, krossas, tuggas eller lösas upp, eftersom inga data finns tillgängliga som stöder andra administreringssätt.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Akut hemolys

Akut hemolys med efterföljande anemi har observerats efter plötsligt uppehåll i eller utsättning av behandlingen med Pyrukynd (se avsnitt 4.8). Plötsligt uppehåll i eller utsättning av behandlingen med Pyrukynd ska undvikas. Det rekommenderas att dosen gradvis minskas snarare än att behandlingen avbryts plötsligt (se avsnitt 4.2). Om behandlingen avbryts plötsligt, ska patienten övervakas med avseende på tecken på akut hemolys och anemi, som bland annat kan innefatta följande symtom och tecken: gulsot, skleral ikterus och mörk urin.

#### Effekt på olika mutationstyper

I de två kliniska fas III-studierna *ACTIVATE* och *ACTIVATE-T* uteslöts patienter som var homozygota för R479H-mutationen eller hade två icke-missensmutationer (utan förekomst av annan missensmutation) i PKLR-genen. I den kliniska fas II-studien hade 10 studiedeltagare två icke-missensmutationer (utan förekomst av annan missensmutation) i PKLR-genen och 5 studiedeltagare var homozygota för R479H-mutationen. Det är mindre sannolikt att patienter med dessa mutationer svarar på behandling med Pyrukynd (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas om klinisk nytta inte observeras (se avsnitt 4.2).

#### Läkemedelsinteraktioner

##### *Hormonella preventivmedel*

Mitapivat kan minska den systemiska exponeringen för hormonella preventivmedel som utgör känsliga substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), t.ex. etinylestradiol (se avsnitt 4.5). Fertila kvinnor bör få rådgivning om användning av ytterligare eller alternativa preventivmedel (se avsnitt 4.6).

##### *Samtidig administrering av andra läkemedel*

Samtidig administrering av mitapivat och vissa andra läkemedel kan ge ökad risk för insomni eller förändrad effekt av mitapivat eller det samtidigt administrerade läkemedlet (se avsnitt 4.5). Potentiella läkemedelsinteraktioner ska beaktas när behandlingen med mitapivat påbörjas eller avbryts eller andra läkemedel administreras samtidigt med mitapivat.

#### Laktos

Pyrukynd innehåller laktos. Patienter med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mitapivat metaboliseras primärt av CYP3A4 och är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Mitapivat inducerar CYP3A4 och kan även inducera CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och uridindifosfat-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1). Mitapivat kan hämma CYP3A4. Mitapivat kan inducera och hämma P-gp (se avsnitt 5.2).

## Effekter av andra läkemedel på Pyrukynd

### *CYP3A4-hämmare*

I en klinisk fas I-studie utvärderades effekten av itraconazol (en stark CYP3A4-hämmare) på farmakokinetiken för en engångsdos av mitapivat. Itraconazol ökade  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  och  $C_{max}$  för mitapivat 4,7-faldigt, 4,9-faldigt respektive 1,7-faldigt. Ökad plasmaexponering för mitapivat kan öka risken för insomni. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare och Pyrukynd bör undvikas (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning av en CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska patienten övervakas med avseende på ökad risk för insomni (se avsnitt 4.2).

### *CYP3A4-inducerare*

I en fas I-studie utvärderades effekten av rifampicin (en stark CYP3A4-inducerare) på farmakokinetiken för en engångsdos av mitapivat. Rifampicin minskade  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  och  $C_{max}$  för mitapivat med 91 %, 91 % respektive 77 %. Minskad plasmaexponering för mitapivat kan minska effekten av Pyrukynd. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och Pyrukynd bör undvikas (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning av en CYP3A4-inducerare inte kan undvikas, ska patienten övervakas med avseende på minskad effekt av mitapivat.

### *Magsyrareducerande läkemedel*

Mitapivat uppvisar pH-beroende löslighet (se avsnitt 5.2) och samtidig administrering med magsyrareducerande läkemedel (t.ex. famotidin) kan minska absorptionen av mitapivat (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av Pyrukynd och läkemedel som höjer pH-värdet i magsäcken, har inte utvärderats i någon klinisk interaktionsstudie. Om samtidig användning av ett magsyrareducerande läkemedel inte kan undvikas, ska patienten övervakas med avseende på minskad effekt av mitapivat.

## Effekt av Pyrukynd på andra läkemedel

### *CYP3A4-substrat*

Mitapivat inducerar och kan hämma CYP3A4 (se avsnitt 5.2) och samtidig administrering med känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam) kan förändra den systemiska exponeringen för dessa läkemedel. Samtidig användning av Pyrukynd med substrat för detta enzym har inte utvärderats i någon klinisk interaktionsstudie. Alternativa behandlingar, som inte är känsliga substrat för CYP3A4, ska övervägas under behandling med Pyrukynd (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av Pyrukynd och CYP3A4-substrat inte kan undvikas, ska patienten noga övervakas, särskilt när det gäller substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kinidin, sirolimus och takrolimus).

### *Hormonella preventivmedel*

Mitapivat kan förändra den systemiska exponeringen för hormonella preventivmedel som är känsliga substrat för CYP3A4 (t.ex. etinylestradiol) (se avsnitt 4.4). Preventivmedlens effekt kan påverkas (se avsnitt 4.6).

### *UGT1A1-, CYP2B6- och CYP2C-substrat*

Baserat på *in vitro*-data kan mitapivat inducera UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2) och kan minska den systemiska exponeringen för substrat för dessa enzymer (t.ex. irinotekan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], omeprazol [CYP2C19], repaglinid [CYP2C8] och warfarin [CYP2C9]). Samtidig användning av Pyrukynd med substrat för dessa enzymer har inte utvärderats i någon klinisk interaktionsstudie. Alternativa behandlingar, som inte är UGT1A1-substrat eller känsliga substrat för CYP2B6 eller CYP2C, ska övervägas under behandling med Pyrukynd (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska patienten övervakas med avseende på förlust av behandlingseffekt av substraten för dessa enzymer, särskilt när det gäller substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. irinotekan [UGT1A1], cyklofosamid [CYP2B6], valproinsyra [CYP2C19], paklitaxel [CYP2C8], warfarin och fenytoin [CYP2C9]).

### *P-gp-substrat*

Baserat på *in vitro*-data kan mitapivat inducera och hämma P-gp (se avsnitt 5.2) och skulle kunna förändra den systemiska exponeringen för substrat (t.ex. dabigatranetexilat) av denna transportör. Samtidig användning av Pyrukynd med substrat för P-gp har inte utvärderats i någon klinisk interaktionsstudie. Alternativa behandlingar, som inte är P-gp-substrat, ska övervägas under behandling med Pyrukynd (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av Pyrukynd med P-gp-substrat inte kan undvikas, ska patienten noga övervakas, särskilt när det gäller substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. kolkicin och digoxin).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor bör undvika att bli gravida medan de får Pyrukynd

Fertila kvinnor ska använda preventivmedel under behandling med Pyrukynd och i minst 1 månad efter den sista dosen. Mitapivat kan minska den systemiska exponeringen för hormonella preventivmedel som är känsliga substrat för CYP3A4 (se avsnitt 4.4 och 4.5). Ytterligare eller alternativa preventivmetoder bör övervägas.

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av mitapivat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pyrukynd rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om mitapivat och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Pyrukynd, efter att hänsyn har tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga data om mitapivats effekt på fertiliteten hos människa. Djurstudier har visat reversibla effekter på reproduktionsorganen hos män och kvinnor (se avsnitt 5.3). Förmågan att få barn kan påverkas hos män och kvinnor under behandlingen med mitapivat.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pyrukynd har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som har insomni under behandlingen med Pyrukynd ska uppmanas att vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen av Pyrukynd bygger på erfarenhet från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på vuxna patienter med PK-brist som inte fick regelbundna transfusioner (*ACTIVATE*) samt en en-armed klinisk studie på vuxna patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner (*ACTIVATE-T*).

Den vanligaste biverkningen i båda studierna var insomni (19,4 %) och de vanligaste avvikande laboratorieresultaten var minskat östron (män; 43,5 %) och minskat östradiol (män; 8,7 %).

### Tabell över biverkningar

Nedan visas en tabell över biverkningar av Pyrukynd som har identifierats i kliniska studier på patienter med PK-brist.

Biverkningar presenteras enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). I varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Biverkningar**

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Psykiska störningar	Insomni	
Magtarmkanalen	Illamående	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Blodvallningar
Undersökningar	Minskat östron (män)	Ökat testosteron i blodet (män)
		Minskat östradiol (män)

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Akut hemolys*

Plötsligt uppehåll i eller utsättning av behandlingen med Pyrukynd kan leda till akut hemolys (se avsnitt 4.4). Se avsnitt 4.2 för riktlinjer kring uppehåll och utsättning.

I en fas II-studie fick 2 av 52 patienter (3,8 %) hemolys efter plötslig utsättning av Pyrukynd, vilket inkluderade ett allvarligt fall av akut hemolys. Hos båda patienterna, som initialt fick dosen 300 mg Pyrukynd två gånger dagligen, observerades en snabb och stor Hb-ökning under de första 3 behandlingsveckorna. Därefter sattes Pyrukynd ut utan nedtrappning, vilket ledde till akut hemolys med anemi. Patienter som missade några få doser av Pyrukynd senare i behandlingsförloppet, eller som trappade ned dosen, drabbades inte av akut hemolys.

#### *Förändrade nivåer av könshormoner*

Mitapivat är en svag aromatashämmare *in vitro*. I *ACTIVATE* ökade testosteronhalten hos 1 av 16 män (6,3 %) till över normala nivåer, och hos 2 av 16 (12,5 %) respektive 9 av 16 män (56,3 %) minskade östradiol- respektive östronhalten under den nedre normalgränsen. I *ACTIVATE-T* minskade östronet hos 1 av 7 män (14,3 %) under den nedre normalgränsen. Dessa förändringar av hormonnivåerna kvarstod under hela studieperioden. Hos patienter som avbröt behandlingen med Pyrukynd i slutet av behandlingsperioden var hormonförändringarna reversibla. Könshormonanalyser hos kvinnliga patienter begränsades på grund av fysiologiska variationer i de hormonnivåer som förväntades under den normala menstruationscykeln och de olika typerna av hormonella preventivmedel som patienterna använde.

#### *Insomni*

I *ACTIVATE* rapporterades insomni med liknande incidens hos patienter som fick Pyrukynd respektive placebo. Insomni rapporterades hos 6 av 27 patienter (22,2 %) i *ACTIVATE-T*. I en fas II-studie fick 5 av 27 patienter (18,5 %) som behandlades med 50 mg två gånger dagligen och 16 av 25 patienter (64 %) som behandlades med 300 mg två gånger dagligen insomni under behandlingsperioden.



## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

I kliniska studier på patienter med PK-brist bedömdes mitapivatdoser upp till 300 mg två gånger dagligen. Friska frivilliga personer fick upp till 2 500 mg som engångsdos och 700 mg två gånger dagligen i 14 dagar. En patient i en klinisk studie tog 150 mg två gånger dagligen, vilket var högre än den rekommenderade dosen i denna studie (50 mg två gånger dagligen), och fick inga associerade biverkningar.

Patienter som i kliniska studier fick en högre dos än den rekommenderade maximala dosen 50 mg två gånger dagligen rapporterade biverkningar som överensstämde med säkerhetsprofilen för mitapivat hos alla patienter.

Vid överdos ska patienter behandlas symtomatiskt och få lämplig understödande behandling efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: B06AX04

#### Verkningsmekanism

Mitapivat är en pyruvatkinasaktivator och verkar genom att binda direkt till pyruvatkinas-tetrameren. Erytrocytformen av pyruvatkinas (PKR) har vid PK-brist muterat, vilket leder till minskade nivåer av adenosintrifosfat (ATP), förkortad livslängd hos de röda blodkropparna och kronisk hemolys. Mitapivat förbättrar de röda blodkropparnas energihomeostas genom att öka PKR-aktiviteten.

#### Farmakodynamisk effekt

Hos friska frivilliga personer observerades minskningar av 2,3-difosfoglycerat och öknings av ATP-koncentrationerna efter att mitapivat doserats till steady-state. Förändringar av dessa farmakodynamiska markörer anses inte vara signifikanta, utan endast kliniska parametrar bör ingå i bedömningen av aktivitet hos studiedeltagare med PK-brist.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Pyrukynd utvärderades i två multinationella kliniska fas III-studier hos patienter med PK-brist: *ACTIVATE* och *ACTIVATE-T*.

#### *Patienter med PK-brist som inte fick regelbundna transfusioner (ACTIVATE)*

Effekten av Pyrukynd studerades i en multinationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (*ACTIVATE*) hos 80 vuxna patienter med PK-brist som inte fick regelbundna transfusioner. Detta definierades som att de inte hade fått fler än 4 transfusioner under den 52 veckor långa perioden före behandling och inga transfusioner under de sista 3 månaderna före behandling. Patienter inkluderades om de hade dokumenterad förekomst av minst 2 mutanta alleler i PKLR-genen, varav minst 1 var en missensmutation, samt en Hb-koncentration under eller lika med 100 g/l. Patienter exkluderades om de var homozygota för R479H-mutationen eller hade 2 icke-missensmutationer (utan förekomst av annan missensmutation) i PKLR-genen, eftersom dessa patienter inte uppnådde Hb-respons (en Hb-förändring från baslinjen om  $\geq 1,5$  g/dl vid  $> 50$  % av

bedömningarna) i fas II-dosstudien. Randomiseringen stratifierades utifrån genomsnittet av Hb-koncentrationerna vid screening (< 85 kontra ≥ 85 g/l) och kategori av PKLR-genmutation (missens/missens kontra missens/icke-missens). Efter en dositreringsperiod med 2 doshöjningar i två steg upp till 50 mg två gånger dagligen fortsatte patienterna med en fast dos Pyrukynd i 12 veckor.

Av de 80 patienterna med PK-brist randomiserades 40 patienter till Pyrukynd. 35 av de 40 patienterna (87,5 %) som fick Pyrukynd fick en optimerad dos om 50 mg två gånger dagligen efter dositreringsperioden. Mediandurationen för behandling med Pyrukynd var 24,1 veckor (intervall: 23,6 till 27,4 veckor). Totalt exponerades 30 (75 %) patienter för Pyrukynd i > 24 veckor. Bland de 80 randomiserade patienterna var medianåldern 32,5 år (intervall: 18 till 78) och 40 % var män. Etnicitet rapporterades hos 87,5 % av patienterna och inkluderade 75 % vita, 10 % asiater, 1,3 % ursprungsbefolkning från Hawaii/Stillahavsöar och 1,3 % av andra etniciteter.

Sjukdomskaraktiska vid baslinjen visas i tabell 4.

**Tabell 4: Sjukdomskaraktiska vid baslinjen hos patienter med PK-brist som inte fick regelbundna transfusioner (*ACTIVATE*)**

Sjukdomskaraktiska vid baslinjen <sup>1</sup>	Total N=80
<b>Hemoglobin (g/l), n</b>	80
Median	85,08
(min., max.)	(64,0; 102,3)
<b>PKLR-genotyp, n (%)</b>	
Missens/missens	55 (68,8)
Missens/icke-missens	25 (31,3)
<b>Retikulyter (andel i decimalform), n</b>	80
Median	0,4009
(min., max.)	(0,038; 0,827)
<b>Indirekt bilirubin (µmol/l), n</b>	76
Median	74,647
(min., max.)	(11,03; 294,7)
<b>LDH (E/l), n</b>	79
Median	223,5
(min., max.)	(101,0; 1190,5)
<b>Haptoglobin (g/l), n</b>	80
Median	0,030
(min., max.)	(0,03; 0,70)
<b>Ferritin (µg/l), n</b>	77
Median	479,420
(min., max.)	(21,36; 5890,25)
<b>Femoral T-score-kategori vid DXA, n (%)</b>	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Saknas	1 (1,3)
<b>Tidigare splenektomi, n (%)</b>	58 (72,5)
<b>Tidigare kolecystektomi, n (%)</b>	58 (72,5)
<b>Tidigare kelatterapi, n (%)</b>	15 (18,8)

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry, LDH: laktatdehydrogenas.

<sup>1</sup> n är antalet patienter utan saknade data.

Det primära effektmåttet för Hb-respons definierades som en ökning av Hb-koncentrationen med ≥ 15 g/l från baslinjen, som bibehölls vid två eller fler planerade bedömningar (vecka 16, 20 och 24) under perioden med fast dos utan transfusioner. Effekresultaten visas i tabell 5.

**Tabell 5: Effektergebnat hos patienter med PK-brist som inte fått regelbundna transfusioner (ACTIVATE)**

	<b>Pyrukynd<sup>1</sup></b> N=40	<b>Placebo<sup>1</sup></b> N=40	<b>Skillnad<sup>1</sup></b>	
<b>Primärt effektmått</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Justerad skillnad<sup>2</sup></b> <b>(95 % KI)</b>	<b>p-värde</b>
<b>Hb-respons</b>	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
<b>Sekundära effektmått<sup>3</sup></b>	<b>LS-medelvärde</b> <b>95 % KI</b>	<b>LS-medelvärde</b> <b>95 % KI</b>	<b>Skillnad i LS-</b> <b>medelvärde</b> <b>(95 % KI)</b>	<b>p-värde</b>
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
<b>Indirekt bilirubin (µmol/l)</b>	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
<b>Retikulocyter (andel i decimalform)</b>	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
<b>LDH (E/l)</b>	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
<b>Haptoglobin (g/l)</b>	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: laktatdehydrogenas, LS: minsta kvadrat.

<sup>1</sup> Alla p-värden är tvåsidiga.

<sup>2</sup> Skillnad justerad för stratifieringsfaktorer för randomisering.

<sup>3</sup> Sekundära effektmått är genomsnittsförändringen från baslinjen vecka 16, 20 och 24 för Hb, indirekt bilirubin, retikulocyter, LDH och haptoglobin.

Under studien fick 2 patienter (5,0 %) i Pyrukynd-gruppen och 7 patienter (17,5 %) i placebogruppen transfusioner.

15 av de 16 patienterna med Hb-respons i *ACTIVATE* fortsatte i en förlängningsstudie för långtidsuppföljning och utvärderades med avseende på bibehållet behandlingssvar. 13 patienter bibehöll en ökning av Hb-koncentrationen från baslinjen över tröskelvärdet för behandlingssvar,  $\geq 15$  g/l, vid den sista Hb-bedömningen utan att behöva transfusioner. Mediandurationen för behandlingssvar hos de 16 patienterna med Hb-respons var 6,9 månader (intervall: 3,3 till 18,4+ månader).

#### *Patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner (ACTIVATE-T)*

Effekten av Pyrukynd studerades i en multinationell klinisk studie med en behandlingsgrupp (*ACTIVATE-T*) hos 27 vuxna patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner. Patienter som fick regelbundna transfusioner definierades som att de hade haft minst 6 transfusionsepisoder och tidigare inte hade fått transfusioner oftare än i genomsnitt var tredje vecka under den 52 veckor långa perioden före informerat samtycke. Det fanns inga begränsningar för mängden erytrocytenheter under den 52 veckor långa perioden före informerat samtycke. Patienter inkluderades om de hade dokumenterad förekomst av minst 2 mutanta alleler i PKLR-genen, varav minst 1 var en missensmutation. Patienter som var homozygota för R479H-mutationen eller hade 2 icke-missensmutationer (utan förekomst av annan missensmutation) i PKLR-genen exkluderades, eftersom dessa patienter inte uppnådde Hb-respons (en förändring av Hb från baslinjen om  $\geq 1,5$  g/dl vid  $> 50$  % av bedömningarna) i fas II-dosstudien. Efter en dositeringsperiod med 2 doshöjningar i två steg upp till 50 mg två gånger dagligen fortsatte patienterna med en fast dos Pyrukynd i 24 veckor.

Hos de 27 patienterna som behandlades var mediandurationen för behandling med Pyrukynd 40,3 veckor (från 16,3 till 46,3 veckor). Totalt exponerades 20 (74,1 %) patienter för Pyrukynd i  $> 40$  veckor. 25 av de 27 patienterna (92,6 %) som fick Pyrukynd fick en optimerad dos om 50 mg två gånger dagligen efter dositeringsperioden. Medianåldern var 36 år (intervall: 18 till 68 år) och

25,9 % var män; etnicitet rapporterades hos 85,2 % av patienterna och inkluderade 74,1 % vita och 11,1 % asiater. Sjukdomskaraktistika vid baslinjen visas i tabell 6.

**Tabell 6: Sjukdomskaraktistika vid baslinjen hos patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner (ACTIVATE-T)**

Sjukdomskaraktistika vid baslinjen <sup>1</sup>	Pyrukynd N=27
<b>Hemoglobin (g/l), n</b>	27
Median	91,0
(min, max)	(74; 109)
<b>PKLR-genotyp, n (%)</b>	
Missens/missens	20 (74,1)
Missens/icke-missens	7 (25,9)
<b>Ferritin (µg/l), n</b>	18
Median	748,445
(min, max)	(163,42; 5357,04)
<b>Transfusionsbörda</b>	
<b>Antal transfusionsepisoder standardiserat till 24 veckor, n</b>	27
Median	4,15
(min, max)	(2,8; 7,8)
<b>Antal transfunderade erythrocytenheter standardiserat till 24 veckor, n</b>	27
Median	6,92
(min, max)	(2,8; 20,3)
<b>Femoral T-score-kategori vid DXA, n (%)</b>	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
Saknas	1 (3,7)
<b>Tidigare splenektomi, n (%)</b>	21 (77,8)
<b>Tidigare kolecystektomi, n (%)</b>	23 (85,2)
<b>Tidigare kelatterapi, n (%)</b>	24 (88,9)

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry

<sup>1</sup> n är antalet patienter utan saknade data

Det primära effektmåttet tranfusionsreduktionsrespons definierades som ≥ 33 % minskning av antalet erythrocytenheter som transfunderades under perioden med fast dos, jämfört med den tidigare transfusionsbördan standardiserat till 24 veckor.

Effektresultat hos patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner presenteras i tabell 7.

**Tabell 7: Effektresultat hos patienter med PK-brist som fick regelbundna transfusioner (ACTIVATE-T)**

Effektmått	Pyrukynd N=27
<b>Patienter med transfusionsreduktionsrespons, n (%)</b>	10 (37,0)
95 % KI	(19,4; 57,6)
<b>Procentuell minskning av erythrocytenheter från baslinjen<sup>1</sup></b>	
≥ 33 till < 50 %, n (%)	1 (3,7)
≥ 50 %, n (%) <sup>2</sup>	10 (37,0)

Effektmått	Pyrukynd N=27
Transfusionsfria patienter, n (%) 95 % KI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

KI: konfidensintervall

<sup>1</sup> Beräknat som antalet erytrocytenheter som transfunderades under de 52 veckorna före informerat samtycke, standardiserat till 24 veckor.

<sup>2</sup> En patient med  $\geq 50$  % reduktion av erytrocytenheter från baslinjen var icke-responder i analysen av det primära effektmåttet (transfusionsreduktionsrespons) eftersom han/hon fått < 12 veckors behandling under perioden med fast dos.

Alla 6 patienter (22,2 %) som var transfusionsfria i *ACTIVATE-T* var fortsatt transfusionsfria i en förlängningsstudie för långtidsuppföljning. Mediandurationen för behandlingssvar hos de 6 patienterna var 17,0 månader (intervall: 11,5 till 21,8+ månader).

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Pyrukynd för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för PK-brist (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### Äldre

I de kliniska studierna av Pyrukynd ingick inte tillräckligt många patienter i åldern  $\geq 65$  år för att fastställa om de svarar annorlunda än yngre patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för mitapivat har karakteriserats hos friska vuxna och patienter med PK-brist. Efter oral administrering absorberas mitapivat snabbt, distribueras brett och uppvisar låg clearance.

Autoinduktion av mitapivatclearance var tydlig vid upprepad dosering.

Farmakokinetiken för mitapivat visade låg till måttlig variabilitet hos friska vuxna försökspersoner.

### Absorption

Mitapivat absorberades snabbt efter en respektive flera doser både hos friska försökspersoner och hos patienter med PK-brist. Medianvärdena för  $T_{max}$  vid steady-state var 0,5 till 1 timme efter intagen dos för hela dosintervallet som studerades (5 mg till 700 mg två gånger dagligen).

Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos var cirka 73 %.

Mitapivat uppvisar pH-beroende löslighet. Hög löslighet observeras upp till pH 5,5 med minskande löslighet vid högre pH-värde, vilket skulle kunna minska absorptionen av mitapivat.

### *Effekt av föda*

Efter administrering av en engångsdos till friska försökspersoner och en måltid med hög fetthalt (cirka 900 till 1 000 kalorier totalt, där 500 till 600 kalorier kom från fett, 250 kalorier kom från kolhydrater och 150 kalorier kom från protein) förelåg ingen förändring av  $AUC_{inf}$  samtidigt som mitapivat  $C_{max}$  minskade med 42 %. Administrering av Pyrukynd tillsammans med en måltid med hög fetthalt hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för mitapivat.

### Distribution

Mitapivat har stark bindning till proteiner (97,7 %) i plasma med låg erytrocytdistribution. Den genomsnittliga distributionsvolymen ( $V_z$ ) var 135 l.

## Metabolism

*In vitro*-studier visade att mitapivat primärt metaboliseras av CYP3A4. Efter en oral engångsdos om 120 mg radioaktivt märkt mitapivat till friska försökspersoner var oförändrat mitapivat den huvudsakliga cirkulerande komponenten.

*In vitro*-studier av läkemedelsinteraktioner

### Metabolismvägar

Mitapivat inducerar CYP3A4 och kan även inducera CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och UGT1A1. Mitapivat kan hämma CYP3A4.

### Transportsystem för läkemedel

Mitapivat är ett substrat för P-gp och kan inducera och hämma P-gp.

## Eliminering

Mitapivat har en genomsnittlig  $t_{1/2}$  mellan 16,2 och 79,3 timmar efter administrering av en oral engångsdos (5 till 2 500 mg) till friska försökspersoner under fasta. Median-CL/F vid steady-state, fastställd via populationsfarmakokinetisk analys, var 11,5; 12,7 och 14,4 l/h för behandling med 5 mg två gånger dagligen, 20 mg två gånger dagligen respektive 50 mg två gånger dagligen.

Efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt mitapivat till friska försökspersoner återfanns totalt 89,1% av den administrerade radioaktivt märkta dosen, med 49,6 % i urin (2,6 % oförändrat) och 39,6 % i faeces (mindre än 1 % oförändrat).

## Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och  $C_{max}$  för mitapivat ökade dosproportionellt över det kliniskt relevanta dosintervallet 5 till 50 mg två gånger dagligen hos friska försökspersoner och patienter med PK-brist.

## Särskilda populationer

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på farmakokinetiken för mitapivat observerades baserat på ålder, kön, etnicitet eller kroppsvikt.

### *Äldre*

Fem patienter som var 65 år eller äldre fick mitapivat i de kliniska studierna *ACTIVATE* och *ACTIVATE-T*. Inga skillnader observerades i farmakokinetiken för dessa patienter jämfört med yngre patienter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för mitapivat hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

### *Nedsatt njurfunktion*

I de populationsfarmakokinetiska analyserna bedömdes effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för mitapivat. 24 patienter hade lindrigt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR]  $\geq 60$  till  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och 4 måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR  $\geq 30$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). AUC vid steady-state var likartad för patienter med normal njurfunktion och patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det geometriska medelvärdet för AUC vid steady-state från ett litet antal patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var högre än för patienter med normal njurfunktion, dock inom intervallet för de AUC-värden vid steady-state som observerades hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

## Pediatrisk population

Farmakokinetiken för mitapivat hos barn och ungdomar under 18 år har inte studerats.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mitapivat var inte karcinogent hos transgena rasH2-möss när det administrerades två gånger dagligen i minst 26 veckor upp till den högsta totala dagliga dosen på 500 mg/kg/dag hos hanmöss (6,4-faldig skillnad mot exponering hos människa) och 250 mg/kg/dag hos honmöss (2,6-faldig skillnad mot exponering hos människa).

I den 2-åriga studien av karcinogenicitet hos råtta observerades proliferativa och neoplastiska lesioner i levern, sköldkörteln, äggstockarna och bukspottkörteln. Fynden i levern och sköldkörteln tillskrevs CYP-enzyminduktion och ansågs vara specifika för gnagare. I äggstockarna noterades en ökad incidens och/eller svårighetsgrad av granulosaacellhyperplasi och/eller luteal/granulosaacellhyperplasi vid mitapivat  $AUC_{0-12h}$ -värden  $> 100$  gånger över det intervall som observerats hos människa vid den maximala rekommenderade dosen till människa (MRHD) på 50 mg två gånger dagligen. Godartad acinushyperplasi och godartat adenom i den exokrina delen av bukspottkörteln observerades med ökad incidens och/eller svårighetsgrad hos hanar från alla dosgrupper (30, 100 och 300 mg/kg/dag). Ingen nivå för ”icke-effekt” fastställdes. Incidensen av fynd i bukspottkörteln låg endast utanför det intervall som historiskt observerats i teststammen vid 300 mg/kg/dag (47 gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD). Det är okänt om fynden i bukspottkörteln har relevans för människa.

Mitapivat var inte mutagent i en *in vitro*-analys av bakteriell omvänd mutation (Ames). Mitapivat var varken klastogent i en *in vitro*-analys av humana lymfocyt-mikrokärnor eller i en *in vivo*-analys av mikrokärnor i benmärg hos råtta.

I studier av utvecklingen hos embryo/foster observerades biverkningar hos foster vid  $AUC_{0-12h}$ -värden som var 63 gånger (råtta) respektive 3,1 gånger (kanin) högre än  $AUC_{0-12h}$ -värdet hos människa vid MRHD.

I en embryofetal toxicitetsstudie förknippades oral administrering av mitapivat med biverkningar hos foster, inklusive en minskning av det genomsnittliga antalet ungar och andelen livsdugliga foster per kull, en lägre genomsnittlig fostervikt och missbildningar externt och i mjukvävnad samt skelett, kopplade till testmaterialet. NOAEL (ingen observerad negativ effektnivå) hos moderdjur och foster förekom vid en dos om 50 mg/kg/dag (13 gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD).

I en embryofetal toxicitetsstudie hos kanin gav oral administrering av mitapivat en lägre genomsnittlig kroppsvikt hos fostren. Inga effekter på fostrens morfologi observerades. NOAEL hos moderdjur och foster förekom vid en dos om 60 mg/kg/dag (1,5 gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD).

Hos råtta visade sig mitapivat inducera den perinatale mortaliteten i samband med läkemedelsinducerad dystoci/långvarig födelse i både studier av pre- och postnatal utveckling och juvenil toxicitet vid doser om  $\geq 50$  mg/kg/dag ( $\geq 20$  gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD).

I en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling sågs ingen negativ påverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor vid oral administrering av mitapivat två gånger dagligen vid doser upp till 300 mg/kg/dag hos hanråttor och 200 mg/kg/dag hos honråttor före och under parning, och vidare hos honråttor under hela organogenesen. Reversibla fynd avseende reproduktionsorganen hos han- och honråttor observerades, vilket ansågs vara relaterat till aromatshämning. Hos hanråttor observerades reversibla mikroskopiska fynd (degeneration av sädeskanalerna, spermatidretention, atypiska restkroppar i testiklarna och ökad incidens av celldebris i bitestiklarna) som korrelerade med onormala spermiefynd (minskad spermierörlighet och -densitet, ökat antal onormala spermiefynd) vid  $AUC_{0-12h}$ -värden som var  $\geq 23$  gånger högre än exponeringen hos människa vid MRHD. Hos honråttor observerades ett minskat antal östrusstadier före samliv vid  $AUC_{0-12h}$ -värden som var 49 gånger över exponeringen vid MRHD hos människa. Denna förändring försvann när doseringen avslutades.

I toxicitetsstudier med upprepade doser till han- och honråttor observerades förändringar av reproduktionsorganen som förknippades med aromatashämning. Hos hanråttor observerades en lägre vikt av de accessoriska könskörtlarna och högre vikt av testiklarna. Dessutom sågs mikroskopiska fynd i testiklarna och de accessoriska könskörtlarna vid  $AUC_{0-12h}$ -värden som var  $\geq 4,7$  gånger exponeringen hos människa vid MRHD. Hos honråttor konstaterades högre äggstocksvikt och lägre livmodervikt. Mikroskopiska fynd i äggstockar och vagina förekom vid  $AUC_{0-12h}$ -värden som var 3 gånger exponeringen hos människa. Alla fynd var reversibla.

I en toxikologisk studie som påbörjades med 7 dagar gamla råttor som behandlades fram till sexuell mognad, ansågs de flesta behandlingsrelaterade fynd vara förknippade med aromatashämning. Hos hanråttor observerades mikroskopiska fynd i testiklarna från lågdosnivån 30 mg/kg/dag (1,5 gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD). Fördröjd sexuell mognad, onormala spermiefynd samt parnings- och fertilitetsförändringar observerades vid  $\geq 150$  mg/kg/dag ( $\geq 22$  gånger  $AUC_{0-12h}$  för människa vid MRHD). Hos honmöss observerades förändringar av östruscykeln vid högdosnivån 200 mg/kg/dag (60 gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD). Alla utvärderingsbara reproduktionsförändringar var reversibla eller delvis reversibla. En behandlingsrelaterad minskning och ökning av kroppsvikten observerades hos han- respektive honråttor vid  $\geq 20$  gånger  $AUC_{0-12h}$  hos människa vid MRHD, som inte var reversibel hos honor. Benförändringar, inklusive lägre bendensitet och benmassa, observerades vid  $\geq 1,5$  och  $\geq 20$  gånger den humana exponeringen hos han- respektive honråttor. Dessa förändringar var helt reversibla hos honråttor. Hos hanråttor var de helt reversibla vid 1,5 gånger den humana exponeringen och delvis reversibla vid högre exponeringsnivåer.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Mannitol (E421)  
Natriumstearylfumarat

#### Filmdragering

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Laktosmonohydrat  
Triacetin  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

#### Tryckbläck

Shellack (E904)  
Svart järnoxid (E172)  
Ammoniumhydroxid (E527)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna tillhandahålls i blisterförpackningar av PVC/PCTFE/Al, förpackade i kartonger.

Förpackningar för dositering och underhållsbehandling:

##### Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Kartong innehållande 56 filmdragerade tabletter i 4 blisterförpackningar; varje blisterförpackning innehåller 14 filmdragerade tabletter.

##### Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter

Kartong innehållande 56 filmdragerade tabletter i 4 blisterförpackningar; varje blisterförpackning innehåller 14 filmdragerade tabletter.

##### Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter

Kartong innehållande 56 filmdragerade tabletter i 4 blisterförpackningar; varje blisterförpackning innehåller 14 filmdragerade tabletter.

Förpackningar för dosnedtrappning:

##### Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Kartong innehållande 7 filmdragerade tabletter i en blisterförpackning.

##### Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter + Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Varje kartong med 14 filmdragerade tabletter innehåller:

7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 20 mg

7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 5 mg

##### Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter + Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter

Varje kartong med 14 filmdragerade tabletter innehåller:

7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 50 mg

7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 20 mg

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/001  
EU/1/22/1662/002  
EU/1/22/1662/003  
EU/1/22/1662/004  
EU/1/22/1662/005  
EU/1/22/1662/006

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (förpackning med 56 × 5 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
56 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### BLISTERFÖRPACKNING (förpackning med 56 × 5 mg filmdragerade tabletter)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

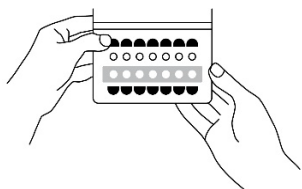
Filmdragerad tablett  
14 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

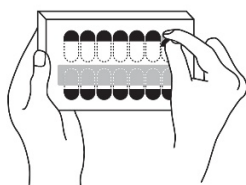
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

##### ÖPPNINGSANVISNINGAR

##### 1. TRYCK med tummen



##### 2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan



3. Tryck ut tabletten genom folien

TRYCK

DRA AV



SÖN

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (nedtrappningsförpackning med 7 × 5 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
7 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

**BLISTERFÖRPACKNING (nedtrappningsförpackning innehållande 7 × 5 mg filmdragerade tabletter och nedtrappningsförpackning innehållande 7 × 20 mg och 7 × 5 mg filmdragerade tabletter)**

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

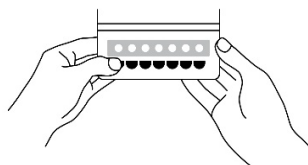
Filmdragerad tablett  
7 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

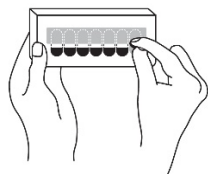
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

#### ÖPPNINGSANVISNINGAR

1. TRYCK med tummen



2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan



3. Tryck ut tabletten genom folien  
En tablett dagligen

TRYCK  
DRA AV

**Vecka 1/Vecka 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. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (5 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pyrukynd 5 mg  
mitapivat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (förpackning med 56 × 20 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
56 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### BLISTERFÖRPACKNING (förpackning med 56 × 20 mg filmdragerade tabletter)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

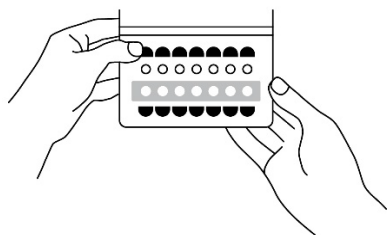
Filmdragerad tablett  
14 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

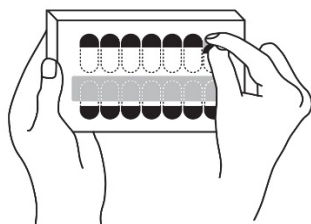
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

##### ÖPPNINGSANVISNINGAR

##### 1. TRYCK med tummen



2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan



3. Tryck ut tabletten genom folien

TRYCK  
DRA AV



SÖN  
MÅN  
TIS  
ONS  
TOR  
FRE  
LÖR

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (nedtrappningsförpackning med 7 × 20 mg och 7 × 5 mg filmdragerade tabletter)**

### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg  
filmdragerade tabletter  
mitapivat

### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).  
Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter innehåller:  
7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 20 mg  
7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 5 mg

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

**BLISTERFÖRPACKNING (nedtrappningsförpackning innehållande 7 × 20 mg och 7 × 5 mg filmdragerade tabletter och nedtrappningsförpackning innehållande 7 × 50 mg och 7 × 20 mg filmdragerade tabletter)**

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

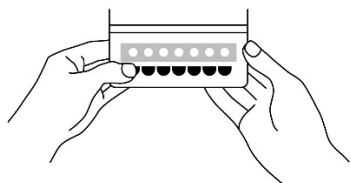
Filmdragerad tablett  
7 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

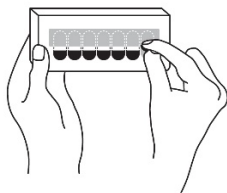
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

#### ÖPPNINGSANVISNINGAR

1. TRYCK med tummen



2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan



3. Tryck ut tablett genom folien

En tablett dagligen

TRYCK  
DRA AV

**Vecka 1/Vecka 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. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (20 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pyrukynd 20 mg  
mitapivat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (förpackning med 56 × 50 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
56 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### BLISTERFÖRPACKNING (förpackning med 56 × 50 mg filmdragerade tabletter)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

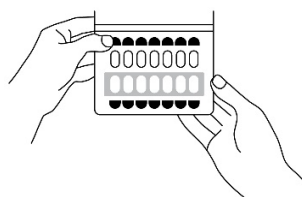
Filmdragerad tablett  
14 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

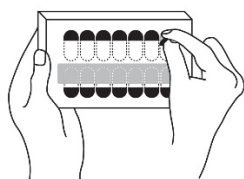
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

##### ÖPPNINGSANVISNINGAR

##### 1. TRYCK med tummen



##### 2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan





3. Tryck ut tabletten genom folien

TRYCK

DRA AV



SÖN

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (nedtrappningsförpackning med 7 × 50 mg och 7 × 20 mg filmdragerade tabletter)**

### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg  
filmdragerade tabletter  
mitapivat

### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).  
Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter innehåller:  
7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 50 mg  
7 filmdragerade tabletter Pyrukynd 20 mg

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

**BLISTERFÖRPACKNING (nedtrappningsförpackning med 7 × 50 mg och 7 × 20 mg filmdragerade tabletter)**

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter  
mitapivat

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

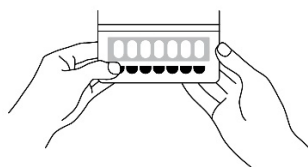
Filmdragerad tablett  
7 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

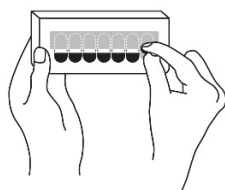
Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

#### ÖPPNINGSANVISNINGAR

1. TRYCK med tummen



2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan



3. Tryck ut tablett genom folien  
En tablett dagligen

TRYCK  
DRA AV

**Vecka 1**

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

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1662/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyrukynd 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (50 mg filmdragerade tabletter)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pyrukynd 50 mg  
mitapivat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pyrukynd är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pyrukynd
3. Hur du tar Pyrukynd
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pyrukynd ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pyrukynd är och vad det används för**

Pyrukynd innehåller den aktiva substansen mitapivat.

Pyrukynd används hos vuxna för behandling av den ärftliga sjukdomen pyruvatkinasbrist. Patienter med pyruvatkinasbrist har förändringar i ett enzym i de röda blodkropparna som kallas pyruvatkinas, vilket gör att enzymet inte fungerar som det ska. Detta leder till att de röda blodkropparna bryts ned för fort, en process som kallas hemolytisk anemi.

Pyrukynd hjälper pyruvatkinas-enzymet att fungera bättre. Det ökar energin i de röda blodkropparna och förhindrar att de bryts ned för fort.

Tala med din läkare eller sjuksköterska om du har frågor om hur Pyrukynd verkar och varför du har fått detta läkemedel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Pyrukynd**

##### **Ta inte Pyrukynd:**

- om du är allergisk mot mitapivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Pyrukynd.

Det är viktigt att du inte plötsligt slutar att ta detta läkemedel, eftersom det kan leda till att din anemi försämras och att blodkropparna hastigt bryts ned (akut hemolys).

- Om du vill sluta att ta Pyrukynd, ska du först prata med din läkare.
- Läkaren berättar hur du slutar att ta läkemedlet – vanligtvis genom att gradvis sänka dosen. Detta görs för att förebygga biverkningar som orsakas av plötslig nedbrytning av de röda blodkropparna.

Se avsnitt 4 för mer information om dessa biverkningar.

## Barn och ungdomar

Detta läkemedel får inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Det beror på att det är okänt om mitapivat är säkert och effektivt för dem.

## Andra läkemedel och Pyrukynd

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du behöver i synnerhet:

**Berätta för läkaren eller apotekspersonalen** om du tar något av följande läkemedel, eftersom de kan öka risken för biverkningar av Pyrukynd (till exempel sömnlöshet) eller göra att Pyrukynd inte fungerar ordentligt:

- vissa läkemedel mot svampinfektioner, t.ex. itraconazol
- vissa läkemedel mot tuberkulos, t.ex. rifampicin
- vissa läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, t.ex. famotidin

**Berätta för läkaren eller apotekspersonalen** om du tar något av följande läkemedel, eftersom Pyrukynd kan göra att dessa läkemedel inte fungerar ordentligt:

- vissa lugnande medel, t.ex. midazolam
- vissa preventivmedel som innehåller hormoner, t.ex. etinylestradiol
- vissa kemoterapiläkemedel för behandling av cancer, t.ex. irinotekan, cyklofosfamid och paklitaxel
- vissa läkemedel som hjälper dig att sluta röka, t.ex. bupropion
- vissa läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, t.ex. omeprazol
- vissa läkemedel för typ 2-diabetes, t.ex. repaglinid
- vissa blodförtunnande läkemedel, t.ex. warfarin och dabigatranetexilat
- vissa läkemedel för hjärtproblem, t.ex. digoxin
- vissa läkemedel för behandling av epilepsi, t.ex. karbamazepin, fenytoin och valproinsyra
- vissa läkemedel som används för stark smärtlindring, t.ex. alfentanil
- vissa läkemedel som används för att förhindra avstötning efter en organtransplantation, t.ex. ciklosporin, sirolimus och takrolimus
- vissa läkemedel som används för att behandla onormal hjärtrytm, t.ex. kinidin
- vissa läkemedel som används för att behandla migrän, t.ex. ergotamin
- vissa läkemedel som används för att behandla kronisk smärta, t.ex. fentanyl
- vissa läkemedel som används för att kontrollera ofrivilliga rörelser eller läten, t.ex. pimozid
- vissa läkemedel som används för att behandla eller förebygga giktattacker, t.ex. kolkicin

## **Graviditet, amning och fertilitet**

### Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska undvika att bli gravid under behandlingen med Pyrukynd.

- Det beror på att Pyrukynd kan skada fostret.
- Kontakta omgående läkare om du blir gravid medan du tar detta läkemedel.

### Amning

Om du planerar att amma, ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Det beror på att det är okänt om läkemedlet passerar över i bröstmjölk, samt vilka effekter det skulle kunna ha på barnet.

### Fertilitet

Under behandlingen med Pyrukynd kan förmågan att få barn påverkas hos både män och kvinnor. Prata med läkare eller apotekspersonal om du planerar att skaffa barn.

## **Preventivmedel för kvinnor**

Om du kan bli gravid måste du använda ett pålitligt preventivmedel medan du tar Pyrukynd. Du måste även göra detta i minst 1 månad efter att du tagit den sista dosen.

Under behandlingen med Pyrukynd är det möjligt att vissa preventivmedel som innehåller hormoner (t.ex. p-piller) inte fungerar ordentligt, vilket betyder att du riskerar att bli gravid. Prata med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om vilka preventivmedel som skulle kunna passa dig under tiden du tar detta läkemedel.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan få sömnsvärigheter (insomni) under behandlingen med Pyrukynd. Om det händer dig, ska du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

## **Pyrukynd innehåller laktos och natrium**

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosen, d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

## **3. Hur du tar Pyrukynd**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

Rekommenderad startdos av Pyrukynd är en 5 mg-tablett två gånger dagligen. Läkaren kan gradvis öka dosen med några veckors mellanrum, baserat på dina blodprovresultat (hemoglobinnivåer) och hur väl din sjukdom svarar på behandlingen. Dosen kan ökas till maximalt en 50 mg-tablett två gånger dagligen.

Fortsätt att ta din medicin, såvida inte din läkare säger till dig att sluta.

## Hur du tar Pyrukynd

Pyrukynd tas via munnen.

- Svälj tabletten hel.
- Du kan ta den med eller utan mat.
- Tabletterna får ej delas, krossas, tuggas eller lösas upp.

## Äldre

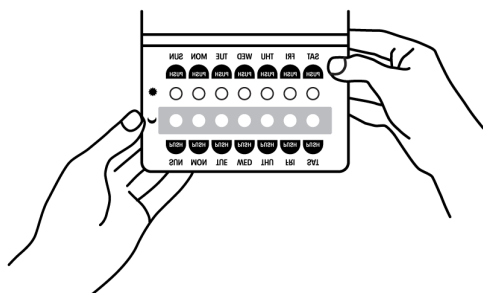
Pyrukynd har använts av ett begränsat antal patienter i åldern 65 år och äldre. Det finns ingenting som tyder på att äldre patienter behöver en annan dos än yngre vuxna.

## Anvisningar för att öppna blisterförpackningarna

Följande bilder visar hur du tar ut tabletten ur blisterförpackningen.

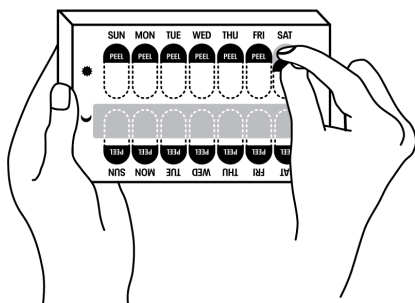
Hitta rätt blisterficka för veckodagen och, om tillämpligt, tid på dygnet (morgon- eller kvällsdos; detta visas med en sol- respektive månsymbol på blisterförpackningen). På motsvarande flik:

1. TRYCK med tummen.



Bilden ovan visar insidan av blisterförpackningen.

2. Vänd på förpackningen och DRA AV den upphöjda fliken på baksidan.



Bilden ovan visar baksidan av blisterförpackningen.

3. Tryck ut tabletten genom folien.

## Om du har tagit för stor mängd av Pyrukynd

Om du har tagit för stor mängd Pyrukynd, ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste akutmottagning. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att du kan visa läkaren vad du har tagit.

## Om du har glömt att ta Pyrukynd

- Om du har glömt en dos, och det är 4 timmar eller mindre sedan du skulle ha tagit tabletten, ta den så snart du kommer ihåg.
- Om du har missat en dos med mer än 4 timmar, ska du inte ta en ersättningsdos. Ta nästa schemalagda dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

## Om du slutar att ta Pyrukynd

Sluta inte ta detta läkemedel plötsligt.

- Om du vill sluta att ta Pyrukynd ska du först prata med din läkare.
- Läkaren berättar hur du slutar att ta läkemedlet – vanligtvis genom att gradvis sänka dosen.

Detta görs för att förebygga biverkningar som orsakas av plötslig nedbrytning av de röda blodkropparna.

Se avsnitt 4 för mer information om dessa biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sömnsvårigheter (insomni)
- Minskade nivåer av hormonet östron – syns på blodprover hos män
- Illamående

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Blodvallningar
- Ökade nivåer av hormonet testosteron – syns på blodprover hos män
- Minskade nivåer av hormonet östradiol – syns på blodprover hos män

### Biverkningar som kan förekomma om du plötsligt slutar att ta Pyrukynd

Om du slutar att ta Pyrukynd plötsligt kan du få symtom såsom:

- kraftig trötthet
- gulfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot)
- ryggsmärta
- mörk urin.

Kontakta läkare omedelbart, om du får något av dessa symtom efter att du har slutat att ta detta läkemedel.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pyrukynd ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, blisterförpackningen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är mitapivat.

#### Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg mitapivat (som sulfat).

#### Pyrukynd 5 mg, 20 mg och 50 mg filmdragerade tabletter

Övriga innehållsämnen är:

- *Tablettkärna*: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, mannitol (E421) och natriumstearylfumarat.

- *Filmdragering*: hypromellos (E464), titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin, indigokarmin aluminiumlack (E132).

- *Tryckbläck*: shellak (E904), svart järnoxid (E172) och ammoniumhydroxid (E527).

Se avsnitt 2 ”Pyrukynd innehåller laktos och natrium”.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter är runda, blå, filmdragerade tabletter som är cirka 5 mm i diameter och är präglade med ”M5” i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter är runda, blå, filmdragerade tabletter som är cirka 8 mm i diameter och är präglade med ”M20” i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter är avlånga, blå, filmdragerade tabletter som är cirka 16 mm x 6,8 mm stora och är präglade med ”M50” i svart bläck på ena sidan och släta på andra sidan.

#### Förpackningar för att påbörja och fortsätta med behandlingen

Pyrukynd 5 mg, 20 mg och 50 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i 4 blisterförpackningar, var och en innehållande 14 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 56 filmdragerade tabletter.



### Förpackningar för att minska eller avbryta behandlingen

Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter finns även tillgängliga i blisterförpackningar innehållande 7 filmdragerade tabletter.

Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter + Pyrukynd 5 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i blisterförpackningar innehållande 14 filmdragerade tabletter (7 filmdragerade tabletter à 20 mg + 7 filmdragerade tabletter à 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmdragerade tabletter + Pyrukynd 20 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i blisterförpackningar innehållande 14 filmdragerade tabletter (7 filmdragerade tabletter à 50 mg + 7 filmdragerade tabletter à 20 mg).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.