

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо идентифициране на нова информация за безопасност. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за подозирани нежелани реакции. Вижте точка 4.8 за това как да съобщавате за нежелани реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmekly 1 mg твърди капсули

Ezmekly 2 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ezmekly 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg мирдаметиниб (mirdametinib).

Ezmekly 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg мирдаметиниб (mirdametinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Ezmekly 1 mg твърди капсули

Капсула размер 3 (приблизително 16 mm × 6 mm), състояща се от светложелено непрозрачно тяло и капаче с надпис „MIR 1 mg“, отпечатан с бяло мастило върху капачето.

Ezmekly 2 mg твърди капсули

Капсула размер 1 (приблизително 19 mm × 7 mm), състояща се от бяло непрозрачно тяло и синьо-зелено непрозрачно капаче с надпис „MIR 2 mg“, отпечатан с бяло мастило върху капачето.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ezmekly като монотерапия е показан за лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформни неврофиброми (plexiform neurofibromas, PN) при педиатрични и възрастни пациенти с неврофиброматоза тип 1 (neurofibromatosis type 1, NF1) на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Ezmekly трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с тумори, свързани с NF1.

Дозировка

Препоръчителната доза Ezmekly е 2 mg/m² телесна повърхност (BSA) два пъти на ден (приблизително на 12 часа) през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл. Максималната доза е 4 mg два пъти на ден (вж. таблица 1).

За педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години и за пациенти, които не могат да преглъщат капсулите цели, Ezmekly се предлага и под формата на диспергиращи се таблетки 1 mg, които могат да се разтварят във вода. Препоръчителната доза за пациенти с BSA под 0,40 m² не е установена.

Таблица 1: Препоръчителна доза въз основа на телесната повърхност

Телесна повърхност (BSA)	Препоръчителна доза
0,40-0,69 m ²	1 mg два пъти на ден
0,70-1,04 m ²	2 mg два пъти на ден
1,05-1,49 m ²	3 mg два пъти на ден
≥ 1,50 m ²	4 mg два пъти на ден

Продължителност на лечението

Лечението с Ezmekly трябва да продължи до прогресия на PN или развитие на неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза на Ezmekly, не трябва да се приема допълнителна доза. Пациентът трябва да продължи със следващата планирана доза.

Повръщане

Ако след приложение на Ezmekly се появи повръщане, не трябва да се приема допълнителна доза. Пациентът трябва да продължи със следващата планирана доза. Случаите на повръщане следва да се лекуват според клиничните показания, включително чрез употреба на антиеметици.

Корекции на дозата

Прекъсване и/или намаляване на дозата, или трайно преустановяване на Ezmekly може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. (вж. точки 4.4 и 4.8). Препоръчителните намаления на дозата са посочени в таблица 2. Преустановете трайно лечението при пациенти, които не могат да понесат Ezmekly след едно намаление на дозата.

Таблица 2: Препоръчителни намаления на дозата

Телесна повърхност (BSA)	Намалена доза	
	Сутрин	Вечер
0,40-0,69 m ²	1 mg един път на ден	
0,70-1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05-1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Мерките, които трябва да се предприемат по отношение на пациентите в зависимост от нежеланите реакции, свързани с този лекарствен продукт, са представени в таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция ^a	Препоръчително изменение на дозата Ezmekly
Очна токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Степен ≤ 2	Продължете лечението. Имайте предвид провеждането на офталмологични прегледи на 2 до 4 седмици до настъпване на подобрение.
Степен ≥ 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Ако възстановяването настъпи след ≤ 14 дни, го възобновете с намалена доза (вж. таблица 2). Ако възстановяването настъпи след >14 дни, имайте предвид преустановяване на лечението.
Асимптоматично отлепване на пигментния епител на ретината (retinal pigment epithelium detachment, RPED)	Продължете лечението. На всеки 3 седмици трябва да се провежда офталмологичен преглед, докато не отшуми.
Симптоматично RPED	Прекъснете лечението, докато не отшуми. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Ретинална венозна оклузия (retinal vein occlusion, RVO)	Преустановете трайно лечението.
Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Асимптоматично, абсолютно намаление на фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) с по-малко от 20% спрямо изходно ниво и над долната граница на нормата	Продължете лечението.
Асимптоматично, абсолютно намаление на LVEF с 10% или повече спрямо изходно ниво и под долната граница на нормата.	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Абсолютно намаление на LVEF с 20% или повече спрямо изходно ниво.	Преустановете трайно лечението.
Кожна токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Акнеиформен дерматит или неакнеиформен обрив степен 1 или 2	Продължете лечението.
Непоносим акнеиформен дерматит и неакнеиформен обрив степен 2 или степен 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Акнеиформен дерматит или неакнеиформен обрив степен 3 или степен 4	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	
Непоносима нежелана реакция степен 2 или степен 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Степен 4	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2). Имайте предвид преустановяване на лечението.

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE), версия 5.0

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години. Клиничните данни при пациенти на възраст 65 или повече години са ограничени (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

На базата на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Ezmekly не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} \geq 15$ до $< 30 \text{ ml/min}$) или при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), поради което не може да се направи препоръка относно дозировката (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

На базата на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ горна граница на нормата (ГГН) до $1,5 \times$ ГГН или общ билирубин $\leq$ ГГН и $\text{AST} >$ ГГН). Ezmekly не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, поради което не може да се направи препоръка относно дозировката (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ezmekly при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ezbekly е за перорално приложение.

Капсулите могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

Капсулите Ezmekly трябва да се поглъщат цели с питейна вода. Капсулите не трябва да се дъвчат, чупят или отварят, за да се гарантира приемане на цялата доза.

За педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години и за пациенти, които не могат да преглъщат капсулите цели, Ezmekly се предлага и под формата на диспергиращи се таблетки 1 mg, които могат да се разтварят във вода. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за Ezmekly диспергиращи се таблетки относно начин на приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Очна токсичност

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за нови зрителни смущения. При възрастни пациенти, приемащи Ezmekly в клинични проучвания, често се съобщава за ретинална венозна оклузия (retinal vein occlusion, RVO) и RPED (отлепване на пигментния епител на ретината) (вж. точка 4.8).

При деца, юноши и възрастни е необходим цялостен офталмологичен преглед преди започване на лечението, на редовни интервали по време на лечението и всеки път, когато даден пациент съобщи за нови или влошаващи се зрителни промени като замъглено зрение. При очни нежелани реакции терапията с мирдаметиниб трябва да се прекъсне и след това дозата да се

намали или лечението трайно да се преустанови въз основа на тежестта на нежеланата реакция. Ако се диагностицира RVO, лечението с мирдаметиниб трябва трайно да се преустанови. Ако се диагностицира симптоматично RPED, лечението с мирдаметиниб трябва да се прекъсне до отшумяването му и дозата да се намали, когато лечението се поднови. При пациенти, диагностицирани с RPED без намалена зрителна острота, лечението може да продължи, но офталмологичен преглед трябва да се провежда на 3 седмици, докато не отшуми (вж. точка 4.2).

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)

В проучването ReNeu се наблюдава асимптоматично намаление на LVEF $\geq$ с 10% спрямо изходно ниво при 16% от възрастните пациенти и при 27% от педиатричните пациенти. Всички случаи на намалена LVEF при възрастни или педиатрични пациенти в клиничните проучвания са асимптоматични (вж. точка 4.8).

Пациенти с анамнеза за нарушена LVEF или фракция на изтласкване на изходно ниво под институционалната долна граница на нормата (ДГН) не са проучвани. LVEF трябва да се оцени чрез ехокардиограма преди започване на лечението, за да се установят стойностите на изходното ниво, на 3 месеца през първата година, а след това според клиничните показания. Преди започване на лечението пациентите трябва да имат фракция на изтласкване над институционалната ДГН.

Мерките при намалена LVEF са прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Кожна токсичност

В проучването ReNeu се съобщава за кожни нежелани реакции, включително обрив (акнеиформен дерматит и неакнеиформни обриви), суха кожа, пруритус, екзема и промени в косата (вж. точка 4.8).

Ако получат кожни реакции, пациентите трябва да се свържат със своя лекар или медицинска сестра. При първите признаци на кожна токсичност трябва да се започнат поддържащи грижи, например употреба на омекотяващи кремове. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция терапията с мирдаметиниб трябва да се прекъсне, дозата да се намали или трайно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Риск от канцерогенност

Потенциален риск от канцерогенност при хора в диапазона на клинична експозиция не може да се изключи (вж. точка 5.3).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на мирдаметиниб не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Пациентите и от мъжки, и от женски пол (с репродуктивен потенциал) трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция.

Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, което означава, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинични проучвания за взаимодействие не са провеждани (вж. точка 5.2).

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирдаметиниб

In vitro проучванията показват, че мирдаметиниб се метаболизира от множество ензими уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) и карбоксил естераза (CES). Не са провеждани клинични проучвания, оценяващи ефекта на силен индуктор и инхибитор върху тези ензими. Поради това е необходимо повишено внимание, когато мирдаметиниб се използва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират или инхибират тези ензими: пробенецид, диклофенак (инхибитори на UGT), рифампицин (индуктор на UGT) (вж. точка 5.2).

Ефекти на мирдаметиниб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Хормонални контрацептиви

Ефектът на мирдаметиниб върху експозицията на хормонални контрацептиви със системно действие не е оценяван, поради което на жени, използващи хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да се препоръча използването на допълнителен бариерен метод (вж. точка 4.6).

Ефект на средства, понижаващи стомашната киселинност, върху мирдаметиниб

Комбинацията на мирдаметиниб с инхибитори на протонната помпа, антиациди или H₂-рецепторни антагонисти не се очаква да бъде клинично значима, тъй като не се наблюдава разтварянето на мирдаметиниб да зависи от pH. Ezmekly може да се използва съпътстващо със средства, модифициращи стомашното pH (т.е. H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа), без ограничения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че Ezmekly може да предизвика увреждане на плода, и да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато приемат Ezmekly. Препоръчва се на жени с детероден потенциал да се направи тест за бременност преди започване на лечение. Пациентите и от женски, и от мъжки пол (с репродуктивен потенциал) трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 6 месеца и 3 месеца, съответно, след последната доза. Ефектът на мирдаметиниб върху експозицията на хормонални контрацептиви със системно действие не е оценяван, поради което на жените, използващи хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да се препоръча да добавят бариерен метод.

Бременност

Данните от употребата на мирдаметиниб при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ezmekly не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако пациентка или партньорка на пациент, приемащ Ezmekly, забременее, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали мирдаметиниб или неговите метаболити преминават в човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачето, поради което по време на лечение с Ezmekly кърменето трябва да се преустанови и не трябва да се подновява в продължение на 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на находките при животни Ezmekly може да наруши фертилитета при мъже и жени с репродуктивен потенциал. Обратимостта на ефектите върху мъжките и женските репродуктивни органи при животни не е известна (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекта на мирдаметиниб върху фертилитета при хора. Потенциалният риск при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ezmekly може да окаже умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с мирдаметиниб се съобщава за умора и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Пациентите, които изпитват тези симптоми, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В сборната група на възрастните пациенти с NF1 най-честите нежелани реакции от всякаква степен са акнеиформен дерматит (83%), диария (55%), гадене (55%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (47%), мускулно-скелетна болка (41%), повръщане (37%) и умора (36%). Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението при > 1 възрастен пациент, са акнеиформен дерматит, диария, гадене, обрив и повръщане. Съобщава се за следните сериозни нежелани реакции: коремна болка (3%), мускулно-скелетна болка (1,3%) и ретинална венозна оклузия (1,3%).

В сборната група на педиатричните пациенти с NF1 най-често срещаните нежелани реакции от всякаква степен са повишена креатин фосфокиназа в кръвта (59%), диария (53%), акнеиформен дерматит (43%), мускулно-скелетна болка (41%), коремна болка (40%), повръщане (40%) и главоболие (36%). Съобщава се за следната сериозна нежелана реакция: мускулно-скелетна болка (1,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на мирдаметиниб е определен след оценка на комбинирана популация за оценка на безопасността от 75 възрастни и 58 педиатрични пациенти, на които е приложена доза 2 mg/m² два пъти на ден през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл. Тази сборна група от пациенти включва 114 пациенти (58 възрастни, 56 педиатрични) в ReNeu (набор от данни от основното проучване) и 19 пациенти (17 възрастни, 2 педиатрични) в NF-106.

В сборната група на възрастните пациенти (N = 75) медианата на общата продължителност на лечението с мирдаметиниб е 18,7 месеца (диапазон: 0,4-45,6 месеца).

В сборната група на педиатричните пациенти (N = 58, включително 32 пациенти на възраст ≥ 2 до 11 години) медианата на общата продължителност на лечението с мирдаметиниб е 21,9 месеца (диапазон: 1,6-40,1 месеца).

В таблица 4 са представени нежеланите реакции, установени в популацията за оценка на безопасността.

Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки СОК предпочитаните термини са подредени в низходящ ред на честотата им, а след това в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на възникване на нежелани реакции е дефинирана като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

Таблица 4. Нежелани реакции, съобщени в популацията за оценка на безопасността

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Сборна група на възрастните пациенти (N=75)		Сборна група на педиатричните пациенти (N=58)	
		Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока	Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
Инфекции и инфестации	Паронихия	Чести (3%)	-	Много чести (33%)	-
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести (16%)	Чести (1%)	Много чести (36%)	Чести (2%)
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Чести (9%)	-	Чести (7%)	-
	Ретинална венозна оклузия	Чести (3%)	Чести (1%)	-	-
	RPED (отлепване на пигментния епител на ретината)	Чести (1%)	-	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести (55%)	-	Много чести (53%)	Чести (5%)
	Гадене	Много чести (55%)	-	Много чести (29%)	-
	Повръщане	Много чести (37%)	-	Много чести (40%)	-
	Коремна болка ^a	Много чести (20%)	Чести (4%)	Много чести (40%)	Чести (3%)
	Запек	Много чести (19%)	-	Много чести (10%)	-
	Сухота в устата	Чести (7%)	-	-	-
	Стоматит ^b	Чести (5%)	-	Много чести (19%)	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акнеиформен дерматит	Много чести (83%)	Чести (7%)	Много чести (43%)	Чести (2%)
	Обрив ^c	Много чести (17%)	Чести (1%)	Много чести (33%)	Чести (2%)
	Суха кожа	Много чести (13%)	-	Много чести (17%)	-
	Алопеция	Много чести (12%)	-	Много чести (14%)	-
	Пруритус	Много чести (13%)	-	Много чести (12%)	-
	Екзема	Чести (3%)	-	Много чести (14%)	-
	Промени в цвета на косата	Чести (1%)	-	Много чести (12%)	-
	Необичайна структура на косъма	Чести (1%)	-	Чести (5%)	-

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Сборна група на възрастните пациенти (N=75)		Сборна група на педиатричните пациенти (N=58)	
		Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока	Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^d	Много чести (41%)	Чести (7%)	Много чести (41%)	Чести (2%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести (36%)	Чести (1%)	Много чести (12%)	-
	Периферен оток ^e	Много чести (12%)	-	Чести (5%)	-
Изследвания	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Много чести (47%)	Чести (3%)	Много чести (59%)	Чести (5%)
	Повишена AST	Много чести (16%)	-	Чести (9%)	-
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Много чести (14%)	-	Много чести (24%)	-
	Намалена фракция на изтласкване	Много чести (12%)	-	Много чести (26%)	Чести (2%)
	Понижен брой неутрофили	Чести (8%)	Чести (1%)	Много чести (30%)	Много чести (11%)
	Понижен брой левкоцити	Чести (7%)	-	Много чести (39%)	-
	Повишена ALT	Чести (7%)	-	Много чести (21%)	-

^a Коремна болка включва коремна болка и болка в гората част на корема.

^b Стоматит включва стоматит, язви в устата, афтозни язви.

^c Обрив включва обрив, макуло-папулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, ексфолиативен обрив, папула, макулозен обрив, сърбящ обрив.

^d Мускулно-скелетна болка включва мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, артралгия, болка в костите.

^e Периферен оток включва периферен оток, периферно подуване.

Описание на избрани нежелани реакции

Очна токсичност

В проучването ReNeu при 3% от възрастните пациенти се наблюдава ретинална венозна оклузия (RVO), включително RVO степен 3 при 1,7% от пациентите, което е довело до трайно преустановяване. При 1,7% от пациентите се наблюдава асимптоматично отлепване на пигментния епител на ретината (RPED) степен 1, овладяно без промяна на дозата. 12% от възрастните пациенти съобщават за замъглено зрение. Медианата на времето до първа поява на очна токсичност при възрастни е 147 дни. Медианата на времето до отшумяване е 267 дни. При

тези възрастни 38% от пациентите съобщават за отшумяване на очната токсичност, докато 25% съобщават за отшумяване на случаите с остатъчен ефект.

7% от педиатричните пациенти съобщават за замъглено зрение. Медианата на времето до първа поява на замъглено зрение е 161 дни при педиатрични пациенти. Медианата на времето до отшумяване е 29 дни. При всички педиатрични пациенти се съобщава за отшумяване на случаите на замъглено зрение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)

В проучването ReNeu при 16% от възрастните се съобщава за асимптоматична намалена LVEF. От тези пациенти само при един се съобщава за LVEF до < 50%, довело до преустановяване на лечението, последвано от възстановяване на нормалните стойности. От останалите възрастни пациенти с намалена LVEF при петима е имало прекъсване на лечението, а при един пациент – намаляване на дозата. Медианата на времето до първа поява на намалена LVEF при възрастните е 70 дни. Намалената LVEF се възстановява при 89% от възрастните пациенти.

В проучването ReNeu при 27% от педиатричните пациенти се съобщава за асимптоматична намалена LVEF. От тези пациенти при един се съобщава за LVEF до < 50%, която се възстановява до нормални стойности без промяна на дозата. При един пациент се наблюдава намалена LVEF степен 3, която се възстановява без промяна на дозата, а при друг пациент – намалена LVEF степен 2, при когото лечението е прекъснато. Останалите случаи на намалена LVEF при 12 пациенти са степен 2 и в отговор на тях няма предприето лечение в проучването. Медианата на времето до първа поява на намалена LVEF при педиатричните пациенти е 132 дни. Намалената LVEF се възстановява при 67% от педиатричните пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кожна токсичност

В проучването ReNeu при 90% от възрастните пациенти се наблюдава акнеиформен дерматит и неакнеиформени обриви. При 9% и 1,7% от възрастните пациенти, съответно, се наблюдава акнеиформен дерматит степен 3 и други обриви. Обривите са довели до преустановяване на лечението при 10% от възрастните и до намаляване на дозата при 10% от възрастните. Медианата на времето до първа поява на обривите е 9 дни при възрастните пациенти. Медианата на времето до отшумяване е 115 дни. При тези възрастни пациенти 33 (64%) съобщават за отшумяване на обривите, 3 (6%) съобщават за отшумяване с остатъчен ефект, а 8 (15%) съобщават, че обривите са в процес на отшумяване.

В проучването ReNeu при 70% от педиатричните пациенти се наблюдава акнеиформен дерматит и неакнеиформени обриви. При 1,8% и 1,8%, съответно, се наблюдава акнеиформен дерматит степен 3 и неакнеиформени обриви. Обривите са довели до преустановяване на лечението при 4% от педиатричните пациенти и до намаляване на дозата при 4% от педиатричните пациенти. Акнеиформен дерматит се наблюдава с по-висока честота при пациенти на възраст 12-17 години, докато други обриви се наблюдават с по-висока честота при пациенти на възраст 2-11 години. Медианата на времето до първа поява на обривите при педиатричните пациенти е 15 дни. Медианата на времето до отшумяване е 155 дни. При тези педиатрични пациенти 27 (69%) съобщават за отшумяване на обривите, а 3 (8%) съобщават, че обривите са в процес на отшумяване (вж. точки 4.2 и 4.4).

Мускулно-скелетна болка

В проучването ReNeu 41% от възрастните и 41% от педиатричните пациенти съобщават за мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка във врата, несърдечна болка в гръдите, артралгия и болка в костите). Съпътстващите лекарства, използвани за лечение на мускулно-скелетна болка, включват нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, неопиоидни аналгетици и глюкокортикоиди. Мускулно-скелетната болка следва да се лекува според клиничните показания.

Повишена AST и ALT

В проучването ReNeu при 9% от възрастните и при 21% от педиатричните пациенти се наблюдава повишена ALT при лабораторни изследвания. При 18% от възрастните и при 9% от педиатричните пациенти се наблюдава повишена AST при лабораторни изследвания. Всички събития са леки до умерени по тежест, като не се съобщават събития степен 3. Повишаването на ALT и AST не е довело до преустановяване на лечението, намаляване на дозата или прекъсване. Наблюдавайте и контролирайте, при повишение, ALT и AST според клиничните показания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Няма конкретно лечение при предозиране. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и да получат поддържащо лечение и съответното наблюдение според необходимостта. Диализата е неефективна при лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства; инхибитори на митоген-активирана протеин киназа (МЕК), АТС код: L01EE05

Механизъм на действие

Мирдаметиниб е селективен, неконкурентен инхибитор на митоген-активирани протеин кинази 1 и 2 (МЕК1/2). Мирдаметиниб блокира активността на МЕК и сигналния път/последователността от взаимодействия: сарком при плът (RAS)-бързо развиващия се фибросарком (RAF)-МЕК. Затова инхибирането на МЕК блокира пролиферацията и оцеляването на туморни клетки, в които е активиран пътят RAF-МЕК-екстрацелуларно свързана киназа (ERK).

Клинична ефикасност

Ефикасността на мирдаметиниб е оценена при 114 пациенти в многоцентрово, отворено, с едно рамо, проучване ReNeu фаза 2 при пациенти на възраст ≥ 2 години със симптоматична неоперабилна NF1-PN, причиняваща значителна заболяемост. Неоперабилен PN е дефиниран като PN, който не може да бъде напълно оперативно отстранен без риск от значителна заболяемост поради: това, че са обвити от жизненоважни структури или са в непосредствена близост до тях, инвазивност или висока васкуларизация на PN. Пациентите са приемали Ezmekly 2 mg/m² перорално два пъти на ден през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Общо 58 възрастни пациенти са приемали Ezmekly. Медианата на възрастта е 34,5 години (диапазон: 18-69 години); 85% са от европейската раса, 64% са от женски пол и 3,4% са над 65-годишна възраст. Приблизително половината от пациентите (53%) са имали прогресиращ PN при включване в проучването, 48% са имали тумор в областта на главата и шията, а 69% са имали предишна операция. Всички пациенти са имали значими заболявания. Най-често

съобщаваните заболявания са болка (90%), обезобразяване или сериозна деформация (52%) и двигателна дисфункция (40%).

Общо 56 педиатрични пациенти са приемали Ezmekly; 57% са на възраст 2-11 години, а 43% са на възраст 12-17 години. Медианата на възрастта е 10,0 години (диапазон: 2-17 години); 66% са от европейската раса, а 54% са от женски пол. Половината от участниците (50%) са имали тумор в областта на главата и шията, повечето участници са имали прогресиращ PN при включване в проучването (63%), а 36% са имали предишна операция. По-голямата част от пациентите (96%) са имали значителни заболявания. Най-често съобщаваните заболявания са болка (70%), обезобразяване или сериозна деформация (50%) и двигателна дисфункция (27%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е честотата на потвърден обективен отговор (ORR), дефинирана като процент от пациентите с пълен отговор (изчезване на прицелния PN) или потвърден частичен отговор ($\geq 20\%$ намаление на обема на PN, потвърдено при последователни оценки на тумора приблизително на четири цикъла в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла). Статусът на туморния отговор е оценен чрез заслепен независим централен преглед (BICR) приблизително на всеки четири цикъла с помощта на анализ чрез обемна магнитно-резонансна томография (MRI). Честотата на обективен отговор е оценявана съгласно критериите за Оценка на отговора при неврофиброматоза и шваноматоза (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS) с две последователни оценки на частичен отговор или пълен отговор чрез BICR в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла.

Вторичната цел за ефикасност е да се определи продължителността на отговора при пациенти, които са постигнали потвърден обективен отговор.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 5. Медианата на времето до първа поява на отговор е 7,8 месеца (диапазон: 4,0 месеца - 19,0 месеца) за кохортата на възрастните пациенти и 7,9 месеца (диапазон: 4,1 месеца - 18,8 месеца) за кохортата на педиатричните пациенти. Медианата на продължителността на отговора не е достигната за никоя от кохортите.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в ReNeu

	Възрастни пациенти (N=58)	Педиатрични пациенти (N=56)
Честота на потвърден обективен отговор според REiNS чрез BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Потвърден пълен отговор, n (%)	0	0
Потвърден частичен отговор, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Продължителност на отговора		
DoR ≥ 12 месеца ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 месеца ^d	12 (50%)	14 (48%)

Съкращения: CI = доверителен интервал; BICR = заслепен независим централен преглед; REiNS = Оценка на отговора при неврофиброматоза и шваноматоза; DoR = продължителност на отговора

^a Потвърденият обективен отговор е определен като две последователни оценки на частичен или пълен отговор, оценени чрез BICR в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла.

^b Пациентите, които не са преминали ЯМР оценка след изходното ниво или не са имали потвърден обективен отговор са считани като неотговорили на лечението.

^c Получен с помощта на подхода на Clopper-Pearson.

^d Продължителността на отговора (дата на заключване на базата данни, юни 2024) е оценена с помощта на подхода на Kaplan-Meier.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания в една или повече подгрупи на педиатричната популация. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Одобрение под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „одобрение под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и настоящата КХП ще се актуализира при необходимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мирдаметиниб е проучвана при здрави участници, пациенти с NF1-PN и пациенти с напреднал рак.

Абсорбция

След многократно перорално приложение на дози 2 mg/m² два пъти на ден средната геометрична [геометричен процентен коефициент на вариация (CV)] C_{max} и AUC_{last} при възрастни участници с NF1-PN е 188 (52%) ng/ml и 431 (43%) ng × h/ml, съответно. След перорално приложение мирдаметиниб в стационарно състояние достига пикови плазмени концентрации (T_{max}) приблизително един час след прилагане.

Ефект на храната

При здрави възрастни участници, на които се прилага единична доза 20 mg мирдаметиниб едновременно с храна с високо съдържание на мазнини и калории води до 43% по-ниска C_{max}, докато площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) не се променя значително (AUC_{inf} намалява със 7%). Времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) се забавя с приблизително 3 часа. Ефектът върху C_{max} не се счита за клинично значим поради липсата на ефект върху общата експозиция.

Разпределение

След единична перорална доза 4 mg [¹⁴C] мирдаметиниб при здрави участници средният привиден обем на разпределение на мирдаметиниб е 255 l. Свързването с човешките плазмени протеини е >99%. Мирдаметиниб се свързва главно с човешки серумен албумин (>99%). Свързването с α1-кисел гликопротеин (AAG) варира от 17,2% до 54,3%. Съотношението кръв/плазма на мирдаметиниб е 0,61.

Биотрансформация

Мирдаметиниб се метаболизира във висока степен чрез глюкурониране, хидролиза и окисление от ензимите уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) и карбоксил естераза (CES), което води до получаването на M22 (вторичен О-глюкурониден метаболит) и M15 (метаболит на карбоксилната киселина). По-малко от 10% се екскретира непроменен.

Взаимодействия

Ефект на мирдаметиниб върху CYP450 ензимите

In vitro, мирдаметиниб, M15 и M22 не са инхибитори на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4. Мирдаметиниб и M22 не инхибират CYP2C8 или CYP2C9. M15 е инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9 *in vitro*, но има нисък потенциал за инхибиране при клинично значими концентрации. *In vitro*, мирдаметиниб не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19. Мирдаметиниб е индуктор на CYP3A4 *in vitro*, но има нисък потенциал за индукция на CYP3A4 при клинично значими концентрации.

Ефект на мирдаметиниб върху уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT)

In vitro, мирдаметиниб не е инхибитор на изоформите UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или UGT2B15 при клинично значими концентрации. *In vitro*, M15 не е инхибитор на изоформите UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 или UGT2B17. M15 е инхибитор на UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, но има нисък потенциал за инхибиране при клинично значими концентрации.

Ефект на мирдаметиниб върху лекарствени транспортери

In vitro, мирдаметиниб и M15 не инхибират протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), P-гликопротеина (P-gp), транспортерите OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

In vitro, M22 не инхибира P-gp, транспортерите OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K. Въз основа на *in vitro* проучвания M22 инхибира BCRP, OATP1B1 и OATP2B1, въпреки това клиничното значение на тези ефекти не може да бъде установено поради неясноти относно максималните плазмени концентрации на M22 и неговото свързване с протеини.

Въз основа на *in vitro* проучвания, мирдаметиниб е субстрат на транспортерите BCRP и P-gp, а M15 е субстрат на BCRP, но е малко вероятно това да има клинично значение.

Елиминиране

При здрави възрастни доброволци след приложение на единична доза 4 mg радиоизотопно маркиран мирдаметиниб 68% от дозата се възстановява в урината (0,7% непроменен), докато 27% се възстановява в изпражненията (8,7% непроменен в урината и в изпражненията). Средният терминален полуживот е 28 часа. Привидният системен клирънс (CL/F) е 6,34 l/h.

Линейност

Експозицията на мирдаметиниб, измерена чрез C_{max} и AUC_{tau} , обикновено се увеличава пропорционално на дозата от 1 mg 1 път на ден/2 пъти на ден до 30 mg 2 пъти на ден. Линейна връзка между дозата и експозицията е потвърдена чрез популационни фармакокинетични анализи в дозовия диапазон от 1 mg до 20 mg мирдаметиниб 2 пъти на ден. Средният коефициент на кумулиране варира от 1,1 до 1,9 при различни дозови нива от 1 до 30 mg.

Стационарни концентрации при пациенти с NF1-PN се постигат средно приблизително след 6 дни на многократно приложение.

Специални популации

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта (2-86 години), полът и расата (72% бели, 11% чернокожи или афроамериканци и 12% от азиатски произход) не повлияват значително фармакокинетиката на мирдаметиниб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Липсват данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (ESRD).

В клинични проучвания на мирдаметиниб са участвали пациенти с креатининов клирънс, показващ лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че леката или умерена степен на бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс) не влияе върху експозицията на мирдаметиниб.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не показват значими ефекти върху експозицията.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил при деца е подобен на този при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност.

Генотоксичност/канцерогенност

Мирдаметиниб не е генотоксичен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) или при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, но е показал неопределени резултати при *in vivo* микронуклеарно проучване и при *in vivo* проучване за хромозомни аберации при плъхове. Не може да се изключи риск от генотоксичност при хора в диапазона на клиничната експозиция.

Мирдаметиниб не е канцерогенен при трансгенни мишки в доза 5 mg/kg/ден (3 пъти по-висока от експозицията при хора). Тъй като не може да се изключи риск от генотоксичност при хора при клинична експозиция, а 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове е проведено при експозиции под клиничната експозиция, не може да се изключи риск от канцерогенност.

Токсичност при многократно приложение

В проучвания за токсичност при многократно перорално приложение, провеждани в продължение на до 3 месеца при плъхове и кучета, основните токсичности, дължащи се на инхибиране на МЕК, са кожни и стомашно-чревни при дози под експозицията при хора. В 3-месечно проучване при плъхове с мирдаметиниб при дози, приблизително еквивалентни на експозицията при хора, при плъховете е установена дисплазия в епифизарната растежна плочка на бедрената кост, метафизарна хипоцелуларност на костния мозък на дългите кости и метафизарно удебеляване на костните трабекули на дългите кости. Мъжките плъхове са по-чувствителни към тези ефекти. Тези ефекти върху костите не са наблюдавани при други видове (кучета, маймуни или мишки). Обратимостта на дисплазията в епифизарната растежна плочка не е оценявана. При плъхове са наблюдавани системна минерализация и очни находки (помътняване на роговицата и атрофия или изтъняване на роговичния епител) в проучвания за токсичност при многократно приложение при дози под експозицията при хора. Наблюдавани са повишени чернодробни ензими (плъхове) и хепатоцелуларна некроза (плъхове, мишки и кучета) при експозиции, сходни на клиничната експозиция. В 2-седмично проучване при дългоопашати макаци (*cynomolgus*) е наблюдавана токсичност по отношение на жлъчния мехур при експозиции >2,5 пъти по-високи от експозицията при хора.

Ефекти върху ЦНС са наблюдавани при кучета в 3-месечното проучване при експозиции, приблизително 1,5 пъти по-високи от експозицията при хора; тези ефекти при кучета, включително нарушено равновесие и тремор, са обратими и без микроскопска корелация.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове мирдаметиниб в доза до 1,0 mg/kg/ден (приблизително еквивалентна на експозицията при хора при препоръчителната доза, базирана на AUC) не повлиява способността за чифтосване или фертилитета и при двата пола. В 3-месечно проучване за токсичност при многократно приложение при плъхове мирдаметиниб е станал причина за намалено тегло на яйчниците и увеличени фоликуларни кисти, свързани с намаляване на броя на жълтите тела при дози $\geq 0,3$ mg/kg/ден (0,5 пъти повече от експозицията при хора), както и за тестикуларна хипоцелуларност и намалено тегло на епидидимидите при 1 mg/kg/ден (2,1 пъти повече от експозицията при хора).

В предварителни проучвания за токсичност по отношение на ембриофеталното развитие при бременни плъхове и зайци пероралното приложение на мирдаметиниб предизвиква постимплантационна загуба (ранна и късна резорбция) и намалено телесно тегло на плода при експозиции под експозициите при хора при препоръчителната доза. В предварителното проучване при плъхове, при един плод са наблюдавани малформации на крайниците при дози, 3,6 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора. Не са провеждани окончателни проучвания на ембриофеталното развитие, както и проучвания на пре- и постнаталното развитие с мирдаметиниб.

Фототоксичност

Мирдаметиниб показва неопределени резултати при *in vitro* тест за фототоксичност върху миши фибробласти при значително по-високи концентрации от клиничните експозиции и не се задържа в кожата или очите на плъхове, което показва, че има нисък риск от фототоксичност при пациенти, приемащи мирдаметиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E572)

Обвивка на капсулата

Желатин (E441)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Брилянтно синьо (E133)

Печатно мастило

Калиев хидроксид (E525)
Пропиленгликол (E1520)
Пречистена вода
Шеллак (E904)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

42 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), снабдена с капачка, защитена от деца, и е индукционно запечатана с алуминиево фолио.

1 mg твърди капсули се предлагат в картонена кутия, съдържаща една бутилка с 42 капсули.

2 mg твърди капсули се предлагат в картонена кутия, съдържаща една бутилка с 42 или 84 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо идентифициране на нова информация за безопасност. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за подозирани нежелани реакции. Вижте точка 4.8 за това как да съобщавате за нежелани реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg мирдаметиниб (mirdametinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Овални, бели до почти бели диспергиращи се таблетки (приблизително 6 mm × 9 mm) с вдлъбнато релефно означение „S“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ezmekly като монотерапия е показан за лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформни неврофиброми (plexiform neurofibromas, PN) при педиатрични и възрастни пациенти с неврофиброматоза тип 1 (neurofibromatosis type 1, NF1) на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Ezmekly трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с тумори, свързани с NF1.

Дозировка

Препоръчителната доза Ezmekly е 2 mg/m² телесна повърхност (BSA) два пъти на ден (приблизително на 12 часа) през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл. Максималната доза е 4 mg два пъти на ден (вж. таблица 1).

Ezmekly се предлага и под формата на твърди капсули. Препоръчва се диспергиращите се таблетки да се използват при пациенти на възраст от 2 до <6 години и при възрастни, които не могат да преглъщат капсулите цели. Препоръчителната доза за пациенти с BSA под 0,40 m² не е установена.

Таблица 1: Препоръчителна доза въз основа на телесната повърхност

Телесна повърхност (BSA)	Препоръчителна доза
0,40-0,69 m ²	1 mg два пъти на ден
0,70-1,04 m ²	2 mg два пъти на ден
1,05-1,49 m ²	3 mg два пъти на ден
≥ 1,50 m ²	4 mg два пъти на ден

Продължителност на лечението

Лечението с Ezmekly трябва да продължи до прогресия на PN или развитие на неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза на Ezmekly, не трябва да се приема допълнителна доза. Пациентът трябва да продължи със следващата планирана доза.

Повръщане

Ако след приложение на Ezmekly се появи повръщане, не трябва да се приема допълнителна доза. Пациентът трябва да продължи със следващата планирана доза. Случаите на повръщане следва да се лекуват според клиничните показания, включително чрез употреба на антиеметици.

Корекции на дозата

Прекъсване и/или намаляване на дозата, или трайно преустановяване на Ezmekly може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. (вж. точки 4.4 и 4.8). Препоръчителните намаления на дозата са посочени в таблица 2. Преустановете трайно лечението при пациенти, които не могат да понесат Ezmekly след едно намаление на дозата.

Таблица 2: Препоръчителни намаления на дозата

Телесна повърхност (BSA)	Намалена доза	
	Сутрин	Вечер
0,40-0,69 m ²	1 mg един път на ден	
0,70-1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05-1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Мерките, които трябва да се предприемат по отношение на пациентите в зависимост от нежеланите реакции, свързани с този лекарствен продукт, са представени в таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни изменения на дозата при нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция ^a	Препоръчително изменение на дозата Ezmekly
Очна токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Степен ≤ 2	Продължете лечението. Имайте предвид повеждането на офталмологични прегледи на 2 до 4 седмици до настъпване на подобрение.
Степен ≥ 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Ако възстановяването настъпи след ≤14 дни, го възобновете с намалена доза (вж. таблица 2). Ако възстановяването настъпи след >14 дни, имайте предвид преустановяване на лечението.
Асимптоматично отлепване на пигментния епител на ретината от всякаква степен (retinal pigment epithelium detachment, RPED)	Продължете лечението. На всеки 3 седмици трябва да се провежда офталмологичен преглед, докато не отшуми.
Симптоматично RPED	Прекъснете лечението, докато не отшуми. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Ретинална венозна оклузия (retinal vein occlusion, RVO)	Преустановете трайно лечението.
Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Асимптоматично, абсолютно намаление на фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) с по-малко от 20% и над долната граница на нормата	Продължете лечението.
Асимптоматично, абсолютно намаление на LVEF с 10% или повече спрямо изходно ниво и под долната граница на нормата.	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Абсолютно намаление на LVEF с 20% или повече спрямо изходно ниво.	Преустановете трайно лечението.
Кожна токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8)	
Акнеиформен дерматит или неакнеиформен обрив степен 1 или 2	Продължете лечението.
Непоносим акнеиформен дерматит и неакнеиформен обрив степен 2 или степен 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Акнеиформен дерматит или неакнеиформен обрив степен 3 или степен 4	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	
Непоносима нежелана реакция степен 2 или степен 3	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2).
Степен 4	Прекъснете лечението до настъпване на подобрение. Възобновете го с намалена доза (вж. таблица 2). Имайте предвид преустановяване на лечението.

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE), версия 5.0

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години. Клиничните данни при пациенти на възраст 65 или повече години са ограничени (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

На базата на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Ezmekly не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} \geq 15$ до $< 30 \text{ ml/min}$) или при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), поради което не може да се направи препоръка относно дозировката (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

На базата на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лек степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ горна граница на нормата (ГГН) до $1,5 \times$ ГГН или общ билирубин $\leq$ ГГН и $\text{AST} >$ ГГН). Ezmekly не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, поради което не може да се направи препоръка относно дозировката (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ezmekly при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ezbekly е за перорално приложение.

Диспергиращите се таблетки могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

Диспергиращите се таблетки Ezmekly могат да се поглъщат цели или, ако прилагането на цели диспергиращи се таблетки не е възможно, диспергиращите се таблетки могат да се разтворят във вода преди перорално приложение и да се приемат с помощта на мерителна чашка. Пероралната суспензия Ezmekly може да се прилага и чрез ентeрална сонда за хранене. Моля, вижте точка 6.6 за инструкции относно приготвянето и прилагането на пероралната суспензия.

Ezbekly се предлага и под формата на капсули. Препоръчва се диспергиращите се таблетки да се използват при пациенти на възраст от 2 до < 6 години и при възрастни, които не могат да преглъщат капсулите цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Очна токсичност

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за нови зрителни смущения. При възрастни пациенти, приемащи Ezmekly в клинични проучвания, често се съобщава за ретинална венозна оклузия (retinal vein occlusion, RVO) и RPED (отлепване на пигментния епител на ретината) (вж. точка 4.8).

При деца, юноши и възрастни е необходим цялостен офталмологичен преглед преди започване на лечението, на редовни интервали по време на лечението и всеки път, когато даден пациент съобщи за нови или влошаващи се зрителни промени като замъглено зрение. При очни нежелани реакции терапията с мирдаметиниб трябва да се прекъсне и след това дозата да се намали или лечението трайно да се преустанови въз основа на тежестта на нежеланата реакция. Ако се диагностицира RVO, лечението с мирдаметиниб трябва трайно да се преустанови. Ако се диагностицира симптоматично RPED, лечението с мирдаметиниб трябва да се прекъсне до отшумяването му и дозата да се намали, когато лечението се поднови. При пациенти, диагностицирани с RPED без намалена зрителна острота, лечението може да продължи, но офталмологичен преглед трябва да се провежда на 3 седмици, докато не отшуми (вж. точка 4.2).

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)

В проучването ReNeu се наблюдава асимптоматично намаление на LVEF $\geq$ с 10% спрямо изходно ниво при 16% от възрастните пациенти и при 27% от педиатричните пациенти. Всички случаи на намалена LVEF при възрастни или педиатрични пациенти в клиничните проучвания са асимптоматични (вж. точка 4.8).

Пациенти с анамнеза за нарушена LVEF или фракция на изтласкване на изходно ниво под институционалната долна граница на нормата (ДГН) не са проучвани. LVEF трябва да се оцени чрез ехокардиограма преди започване на лечението, за да се установят стойностите на изходното ниво, на 3 месеца през първата година, а след това според клиничните показания. Преди започване на лечението пациентите трябва да имат фракция на изтласкване над институционалната ДГН.

Мерките при намалена LVEF са прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Кожна токсичност

В проучването ReNeu се съобщава за кожни нежелани реакции, включително обрив (акнеиформен дерматит и неакнеиформни обриви), суха кожа, пруритус, екзема и промени в косата (вж. точка 4.8).

Ако получат кожни реакции, пациентите трябва да се свържат със своя лекар или медицинска сестра. При първите признаци на кожна токсичност трябва да се започнат поддържащи грижи, например употреба на омекотяващи кремове. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция терапията с мирдаметиниб трябва да се прекъсне, дозата да се намали или трайно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Риск от канцерогенност

Потенциален риск от канцерогенност при хора в диапазона на клинична експозиция не може да се изключи (вж. точка 5.3).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на мирдаметиниб не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Пациентите и от мъжки, и от женски пол (с репродуктивен потенциал) трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция.

Помощни вещества с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, което означава, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинични проучвания за взаимодействие не са провеждани (вж. точка 5.2).

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирдаметиниб

In vitro проучвания показват, че мирдаметиниб се метаболизира от множество ензими уридин дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) и карбоксил естераза (CES). Не са провеждани клинични проучвания, оценяващи ефекта на силен индуктор и инхибитор върху тези ензими. Поради това е необходимо повишено внимание, когато мирдаметиниб се използва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират или инхибират тези ензими: пробенецид, диклофенак (инхибитори на UGT), рифампицин (индуктор на UGT) (вж. точка 5.2).

Ефекти на мирдаметиниб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Хормонални контрацептиви

Ефектът на мирдаметиниб върху експозицията на хормонални контрацептиви със системно действие не е оценяван, поради което на жени, използващи хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да се препоръча използването на допълнителен бариерен метод (вж. точка 4.6).

Ефект на средства, понижаващи стомашната киселинност, върху мирдаметиниб

Комбинацията на мирдаметиниб с инхибитори на протонната помпа, антиациди или H₂-рецепторни антагонисти не се очаква да бъде клинично значима, тъй като не се наблюдава разтварянето на мирдаметиниб да зависи от pH. Ezmekly може да се използва съпътстващо със средства, модифициращи стомашното pH (т.е. H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа) без ограничения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че Ezmekly може да предизвика увреждане на плода, и да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато приемат Ezmekly. Препоръчва се на жени с детероден потенциал да се направи тест за бременност преди започване на лечение. Пациентите и от женски, и от мъжки пол (с репродуктивен потенциал) трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 6 месеца и 3 месеца, съответно, след последната доза. Ефектът на мирдаметиниб върху експозицията на хормонални контрацептиви със системно действие не е оценяван, поради което на жените, използващи хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да се препоръча да добавят бариерен метод.

Бременност

Данните от употребата на мирдаметиниб при бременни жени са ограничени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ezmekly не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако пациентка или партньорка на пациент, приемащ Ezmekly, забременее, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали мирдаметиниб или неговите метаболити преминават в човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачето, поради което по време на лечение с Ezmekly кърменето трябва да се преустанови и не трябва да се подновява в продължение на 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на находките при животни Ezmekly може да наруши фертилитета при мъже и жени с репродуктивен потенциал. Обратимостта на ефектите върху мъжките и женските репродуктивни органи при животни не е известна (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекта на мирдаметиниб върху фертилитета при хора. Потенциалният риск при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ezmekly може да окаже умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с мирдаметиниб се съобщава за умора и замъглено зрение (вж. точка 4.8). Пациентите, които изпитват тези симптоми, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В сборната група на възрастните пациенти с NF1 най-честите нежелани реакции от всякаква степен са акнеиформен дерматит (83%), диария (55%), гадене (55%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (47%), мускулно-скелетна болка (41%), повръщане (37%) и умора (36%). Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението при > 1 възрастен пациент, са акнеиформен дерматит, диария, гадене, обрив и повръщане. Съобщава се за следните сериозни нежелани реакции: коремна болка (3%), мускулно-скелетна болка (1,3%) и ретинална венозна оклузия (1,3%).

В сборната група на педиатричните пациенти с NF1 най-често срещаните нежелани реакции от всякаква степен са повишена креатин фосфокиназа в кръвта (59%), диария (53%), акнеиформен дерматит (43%), мускулно-скелетна болка (41%), коремна болка (40%), повръщане (40%) и главоболие (36%). Съобщава се за следната сериозна нежелана реакция: мускулно-скелетна болка (1,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на мирдаметиниб е определен след оценка на комбинирана популация за оценка на безопасността от 75 възрастни и 58 педиатрични пациенти, на които е приложена доза 2 mg/m² два пъти на ден през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл. Тази сборна група от пациенти включва 114 пациенти (58 възрастни, 56 педиатрични) в ReNeu (набор от данни от основното проучване) и 19 пациенти (17 възрастни, 2 педиатрични) в NF-106.

В сборната група на възрастните пациенти (N = 75) медианата на общата продължителност на лечението с мирдаметиниб е 18,7 месеца (диапазон: 0,4-45,6 месеца).

В сборната група на педиатричните пациенти (N = 58, включително 32 пациенти на възраст ≥ 2 до 11 години) медианата на общата продължителност на лечението с мирдаметиниб е 21,9 месеца (диапазон: 1,6-40,1 месеца).

В таблица 4 са представени нежеланите реакции, установени в популацията за оценка на безопасността.

Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки СОК предпочитаните термини са подредени в низходящ ред на честотата им, а след това в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на възникване на нежелани реакции е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 4. Нежелани реакции, съобщени в популацията за оценка на безопасността

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Сборна група на възрастните пациенти (N=75)		Сборна група на педиатричните пациенти (N=58)	
		Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока	Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
Инфекции и инфестации	Паронихия	Чести (3%)	-	Много чести (33%)	-
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести (16%)	Чести (1%)	Много чести (36%)	Чести (2%)
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Чести (9%)	-	Чести (7%)	-
	Ретинална венозна оклузия	Чести (3%)	Чести (1%)	-	-
	RPED (отлепване на пигментния епител на ретината)	Чести (1%)	-	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести (55%)	-	Много чести (53%)	Чести (5%)
	Гадене	Много чести (55%)	-	Много чести (29%)	-
	Повръщане	Много чести (37%)	-	Много чести (40%)	-
	Коремна болка ^a	Много чести (20%)	Чести (4%)	Много чести (40%)	Чести (3%)
	Запек	Много чести (19%)	-	Много чести (10%)	-
	Сухота в устата	Чести (7%)	-	-	-
	Стоматит ^b	Чести (5%)	-	Много чести (19%)	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акнеиформен дерматит	Много чести (83%)	Чести (7%)	Много чести (43%)	Чести (2%)
	Обрив ^c	Много чести (17%)	Чести (1%)	Много чести (33%)	Чести (2%)
	Суха кожа	Много чести (13%)	-	Много чести (17%)	-
	Алопеция	Много чести (12%)	-	Много чести (14%)	-
	Пруритус	Много чести (13%)	-	Много чести (12%)	-
	Екзема	Чести (3%)	-	Много чести (14%)	-

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Сборна група на възрастните пациенти (N=75)		Сборна група на педиатричните пациенти (N=58)	
		Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока	Обща честота (СТСАЕ всички степени)	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
	Промени в цвета на косата	Чести (1%)	-	Много чести (12%)	-
	Необичайна структура на косъма	Чести (1%)	-	Чести (5%)	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^d	Много чести (41%)	Чести (7%)	Много чести (41%)	Чести (2%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести (36%)	Чести (1%)	Много чести (12%)	-
	Периферен оток ^e	Много чести (12%)	-	Чести (5%)	-
Изследвания	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Много чести (47%)	Чести (3%)	Много чести (59%)	Чести (5%)
	Повишена AST	Много чести (16%)	-	Чести (9%)	-
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Много чести (14%)	-	Много чести (24%)	-
	Намалена фракция на изтласкване	Много чести (12%)	-	Много чести (26%)	Чести (2%)
	Понижен брой неутрофили	Чести (8%)	Чести (1%)	Много чести (30%)	Много чести (11%)
	Понижен брой левкоцити	Чести (7%)	-	Много чести (39%)	-
	Повишена ALT	Чести (7%)	-	Много чести (21%)	-

^a Коремна болка включва коремна болка и болка в гората част на корема.

^b Стоматит включва стоматит, язви в устата, афтозни язви.

^c Обрив включва обрив, макуло-папулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, екسفолитивен обрив, папула, макулозен обрив, сърбящ обрив.

^d Мускулно-скелетна болка включва мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, артралгия, болка в костите.

^e Периферен оток включва периферен оток, периферно подуване.

Описание на избрани нежелани реакции

Очна токсичност

В проучването ReNeu при 3% от възрастните пациенти се наблюдава ретинална венозна оклузия (RVO), включително RVO степен 3 при 1,7% от пациентите, което е довело до трайно преустановяване. При 1,7% от пациентите се наблюдава асимптоматично отлепване на пигментния епител на ретината (RPED) степен 1, овладяно без промяна на дозата. 12% от възрастните пациенти съобщават за замъглено зрение. Медианата на времето до първа поява на очна токсичност при възрастни е 147 дни. Медианата на времето до отшумяване е 267 дни. При тези възрастни 38% от пациентите съобщават за отшумяване на очната токсичност, докато 25% съобщават за отшумяване на случаите с остатъчен ефект.

7% от педиатричните пациенти съобщават за замъглено зрение. Медианата на времето до първа поява на замъглено зрение е 161 дни при педиатрични пациенти. Медианата на времето до отшумяване е 29 дни. При всички педиатрични пациенти се съобщава за отшумяване на случаите на замъглено зрение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)

В проучването ReNeu при 16% от възрастните се съобщава за асимптоматична намалена LVEF. От тези пациенти само при един се съобщава за LVEF до < 50%, довело до преустановяване на лечението, последвано от възстановяване на нормалните стойности. От останалите възрастни пациенти с намалена LVEF при петима е имало прекъсване на лечението, а при един пациент – намаляване на дозата. Медианата на времето до първа поява на намалена LVEF при възрастните е 70 дни. Намалената LVEF се възстановява при 89% от възрастните пациенти.

В проучването ReNeu при 27% от педиатричните пациенти се съобщава за асимптоматична намалена LVEF. От тези пациенти при един се съобщава за LVEF до < 50%, която се възстановява до нормални стойности без промяна на дозата. При един пациент се наблюдава намалена LVEF степен 3, която се възстановява без промяна на дозата, а при друг пациент – намалена LVEF степен 2, при когото лечението е прекъснато. Останалите случаи на намалена LVEF при 12 пациенти са степен 2 и в отговор на тях няма предприето лечение в проучването. Медианата на времето до първа поява на намалена LVEF при педиатричните пациенти е 132 дни. Намалената LVEF се възстановява при 67% от педиатричните пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кожна токсичност

В проучването ReNeu при 90% от възрастните пациенти се наблюдава акнеиформен дерматит и неакнеиформени обриви. При 9% и 1,7% от възрастните пациенти, съответно, се наблюдава акнеиформен дерматит степен 3 и други обриви. Обривите са довели до преустановяване на лечението при 10% от възрастните и до намаляване на дозата при 10% от възрастните. Медианата на времето до първа поява на обривите е 9 дни при възрастните пациенти. Медианата на времето до отшумяване е 115 дни. При тези възрастни пациенти 33 (64%) съобщават за отшумяване на обривите, 3 (6%) съобщават за отшумяване с остатъчен ефект, а 8 (15%) съобщават, че обривите са в процес на отшумяване.

В проучването ReNeu при 70% от педиатричните пациенти се наблюдава акнеиформен дерматит и неакнеиформени обриви. При 1,8% и 1,8%, съответно, се наблюдава акнеиформен дерматит степен 3 и неакнеиформени обриви. Обривите са довели до преустановяване на лечението при 4% от педиатричните пациенти и до намаляване на дозата при 4% от педиатричните пациенти. Акнеиформен дерматит се наблюдава с по-висока честота при пациенти на възраст 12-17 години, докато други обриви се наблюдават с по-висока честота при пациенти на възраст 2-11 години. Медианата на времето до първа поява на обривите при педиатричните пациенти е 15 дни. Медианата на времето до отшумяване е 155 дни. При тези педиатрични пациенти 27 (69%) съобщават за отшумяване на обривите, а 3 (8%) съобщават, че обривите са в процес на отшумяване (вж. точки 4.2 и 4.4).

Мускулно-скелетна болка

В проучването ReNeu 41% от възрастните и 41% от педиатричните пациенти съобщават за мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, артралгия и болка в костите). Съпътстващите лекарства, използвани за лечение на мускулно-скелетна болка, включват нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, неопиоидни аналгетици и глюкокортикоиди. Мускулно-скелетната болка следва да се лекува според клиничните показания.

Повишена AST и ALT

В проучването ReNeu при 9% от възрастните и при 21% от педиатричните пациенти се наблюдава повишена ALT при лабораторни изследвания. При 18% от възрастните и при 9% от педиатричните пациенти се наблюдава повишена AST при лабораторни изследвания. Всички събития са леки до умерени по тежест, като не се съобщават събития степен 3. Повишаването на ALT и AST не е довело до преустановяване на лечението, намаляване на дозата или прекъсване. Наблюдавайте и контролирайте, при повишение, ALT и AST според клиничните показания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма конкретно лечение при предозиране. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и да получат поддържащо лечение и съответното наблюдение според необходимостта. Диализата е неефективна при лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства; инхибитори на митоген-активирана протеин киназа (МЕК), АТС код: L01EE05

Механизъм на действие

Мирдаметиниб е селективен, неконкурентен инхибитор на митоген-активирани протеин кинази 1 и 2 (MEK1/2). Мирдаметиниб блокира активността на MEK и сигналния път/последователността от взаимодействия: сарком при плът (RAS)-бързо развиващия се фибросаркома (RAF)-MEK. Затова инхибирането на MEK блокира пролиферацията и оцеляването на туморни клетки, в които е активиран пътът RAF-MEK-екстрацелуларно свързана киназа (ERK).

Клинична ефикасност

Ефикасността на мирдаметиниб е оценена при 114 пациенти в многоцентрово, отворено, с едно рамо, проучване ReNeu фаза 2 при пациенти на възраст ≥ 2 години със симптоматична неоперабилна NF1-PN, причиняваща значителна заболяемост. Неоперабилен PN е дефиниран като PN, който не може да бъде напълно оперативно отстранен без риск от значителна заболяемост поради: това, че са обвити от жизненоважни структури или са в непосредствена

близост до тях, инвазивност или висока васкуларизация на PN. Пациентите са приемали Ezmekly 2 mg/m² перорално два пъти на ден през първите 21 дни от всеки 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Общо 58 възрастни пациенти са приемали Ezmekly. Медианата на възрастта е 34,5 години (диапазон: 18-69 години); 85% са от европейската раса, 64% са от женски пол и 3,4% са над 65-годишна възраст. Приблизително половината от пациентите (53%) са имали прогресиращ PN при включване в проучването, 48% са имали тумор в областта на главата и шията, а 69% са имали предишна операция. Всички пациенти са имали значими заболявания. Най-често съобщаваните заболявания са болка (90%), обезобразяване или сериозна деформация (52%) и двигателна дисфункция (40%).

Общо 56 педиатрични пациенти са приемали Ezmekly; 57% са на възраст 2-11 години, а 43% са на възраст 12-17 години. Медианата на възрастта е 10,0 години (диапазон: 2-17 години); 66% са от европейската раса, а 54% са от женски пол. Половината от участниците (50%) са имали тумор в областта на главата и шията, повечето участници са имали прогресиращ PN при включване в проучването (63%), а 36% са имали предишна операция. По-голямата част от пациентите (96%) са имали значителни заболявания. Най-често съобщаваните заболявания са болка (70%), обезобразяване или сериозна деформация (50%) и двигателна дисфункция (27%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е честотата на потвърден обективен отговор (ORR), дефинирана като процент от пациентите с пълен отговор (изчезване на прицелния PN) или потвърден частичен отговор ($\geq 20\%$ намаление на обема на PN, потвърдено при последователни оценки на тумора приблизително на четири цикъла в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла). Статусът на туморния отговор е оценен чрез заслепен независим централен преглед (BICR) приблизително на всеки четири цикъла с помощта на анализ чрез обемна ядрено-магнитно-резонансна томография (MRI). Честотата на обективен отговор е оценявана съгласно критериите за Оценка на отговора при неврофиброматоза и шваноматоза (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS) с две последователни оценки на частичен отговор или пълен отговор чрез BICR в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла.

Вторичната цел за ефикасност е да се определи продължителността на отговора при пациенти, които са постигнали потвърден обективен отговор.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 5. Медианата на времето до първа поява на отговор е 7,8 месеца (диапазон: 4,0 месеца - 19,0 месеца) за кохортата на възрастните пациенти и 7,9 месеца (диапазон: 4,1 месеца - 18,8 месеца) за кохортата на педиатричните пациенти. Медианата на продължителността на отговора не е достигната за никоя от кохортите.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в ReNeu

	Възрастни пациенти (N=58)	Педиатрични пациенти (N=56)
Честота на потвърден обективен отговор според REiNS чрез BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Потвърден пълен отговор, n (%)	0	0
Потвърден частичен отговор, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Продължителност на отговора		
DoR $\geq$ 12 месеца ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 месеца ^d	12 (50%)	14 (48%)

Съкращения: CI = доверителен интервал; BICR = заслепен независим централен преглед; REiNS = Оценка на отговора при неврофиброматоза и шваноматоза; DoR = продължителност на отговора

- ^a Потвърденият обективен отговор е определен като две последователни оценки на частичен или пълен отговор, оценени чрез BICR в рамките на 2-6 месеца по време на фазата на лечение от 24 цикъла.
- ^b Пациентите, които не са преминали ЯМР оценка след изходното ниво или не са имали потвърден обективен отговор, са считани като неотговорили на лечението.
- ^c Получен с помощта на подхода на Clopper-Pearson.
- ^d Продължителността на отговора (дата на заключване на базата данни, юни 2024) е оценена с помощта на подхода на Kaplan-Meier.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания в една или повече подгрупи на педиатричната популация. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

Одобрение под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „одобрение под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и настоящата КХП ще се актуализира при необходимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мирдаметиниб е проучвана при здрави участници, пациенти с NF1-PN и пациенти с напреднал рак.

Абсорбция

След многократно перорално приложение на дози 2 mg/m^2 два пъти на ден средната геометрична [геометричен процентен коефициент на вариация (CV)] C_{max} и AUC_{last} при възрастни участници с NF1-PN е $188 (52\%) \text{ ng/ml}$ и $431 (43\%) \text{ ng} \times \text{h/ml}$, съответно. След перорално приложение мирдаметиниб в стационарно състояние достига пикови плазмени концентрации (T_{max}) приблизително един час след прилагане.

Ефект на храната

При здрави възрастни участници, на които се прилага единична доза 20 mg мирдаметиниб едновременно с храна с високо съдържание на мазнини и калории води до 43% по-ниска C_{max} , докато площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) не се променя значително (AUC_{inf} намалява със 7%). Времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) се забавя с приблизително 3 часа. Ефектът върху C_{max} не се счита за клинично значим поради липсата на ефект върху общата експозиция.

Разпределение

След единична перорална доза 4 mg [^{14}C] мирдаметиниб при здрави участници средният привиден обем на разпределение на мирдаметиниб е 255 l . Свързването с човешките плазмени протеини е $>99\%$. Мирдаметиниб се свързва главно с човешки серумен албумин ($>99\%$). Свързването с $\alpha 1$ -кисел гликопротеин (AAG) варира от $17,2\%$ до $54,3\%$. Съотношението кръв/плазма на мирдаметиниб е $0,61$.

Биотрансформация

Мирдаметиниб се метаболизира във висока степен чрез глюкурониране, хидролиза и окисление от ензимите уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) и карбоксил естераза (CES), което води до получаването на M22 (вторичен О-глюкурониден метаболит) и M15 (метаболит на карбоксилната киселина). По-малко от 10% се екскретира непроменен.

Взаимодействия

Ефект на мирдаметиниб върху CYP450 ензимите

In vitro, мирдаметиниб, M15 и M22 не са инхибитори на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4. Мирдаметиниб и M22 не инхибират CYP2C8 или CYP2C9. M15 е инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9 *in vitro*, но има нисък потенциал за инхибиране при клинично значими концентрации. *In vitro*, мирдаметиниб не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19. Мирдаметиниб е индуктор на CYP3A4 *in vitro*, но има нисък потенциал за индукция на CYP3A4 при клинично значими концентрации.

Ефект на мирдаметиниб върху уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT)

In vitro, мирдаметиниб не е инхибитор на изоформите UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или UGT2B15 при клинично значими концентрации. *In vitro*, M15 не е инхибитор на изоформите UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 или UGT2B17. M15 е инхибитор на UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, но има нисък потенциал за инхибиране при клинично значими концентрации.

Ефект на мирдаметиниб върху лекарствени транспортери

In vitro, мирдаметиниб и M15 не инхибират протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), P-гликопротеина (P-gp), транспортерите OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

In vitro, M22 не инхибира P-gp, транспортерите OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K. Въз основа на *in vitro* проучвания M22 инхибира BCRP, OATP1B1 и OATP2B1, въпреки това клиничното значение на тези ефекти не може да бъде установено поради неясноти относно максималните плазмени концентрации на M22 и неговото свързване с протеини.

Въз основа на *in vitro* проучвания, мирдаметиниб е субстрат на транспортерите BCRP и P-gp, а M15 е субстрат на BCRP, но е малко вероятно това да има клинично значение.

Елиминиране

При здрави възрастни доброволци след приложение на единична доза 4 mg радиоизотопно маркиран мирдаметиниб 68% от дозата се възстановява в урината (0,7% непроменен), докато 27% се възстановява в изпражненията (8,7% непроменен в урината и в изпражненията). Средният терминален полуживот е 28 часа. Привидният системен клирънс (CL/F) е 6,34 l/h.

Линейност

Експозицията на мирдаметиниб, измерена чрез C_{max} и AUC_{tau} , обикновено се увеличава пропорционално на дозата от 1 mg 1 път на ден/2 пъти на ден до 30 mg 2 пъти на ден. Линейна връзка между дозата и експозицията е потвърдена чрез популационни фармакокинетични анализи в дозовия диапазон от 1 mg до 20 mg мирдаметиниб 2 пъти на ден. Средният коефициент на кумулиране варира от 1,1 до 1,9 при различни дозови нива от 1 до 30 mg.

Стационарни концентрации при пациенти с NF1-PN се постигат средно приблизително 6 дни на многократно приложение.

Специални популации

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта (2-86 години), полът и расата (72% европейна раса, 11% чернокожи или афроамериканци и 12% от азиатски произход) не повлияват значително фармакокинетиката на мирдаметиниб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Липсват данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (ESRD).

В клинични проучвания на мирдаметиниб са участвали пациенти с креатининов клирънс, показващ лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че леката или умерена степен на бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс) не влияе върху експозицията на мирдаметиниб.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не показват значими ефекти върху експозицията.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил при деца е подобен на този при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност.

Генотоксичност/канцерогенност

Мирдаметиниб не е генотоксичен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) или при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, но е показал неопределени резултати при *in vivo* микронуклеарно проучване и при *in vivo* проучване за хромозомни аберации при плъхове. Не може да се изключи риск от генотоксичност при хора в диапазона на клиничната експозиция.

Мирдаметиниб не е канцерогенен при трансгенни мишки в доза 5 mg/kg/ден (3 пъти по-висока от експозицията при хора). Тъй като не може да се изключи риск от генотоксичност при хора при клинична експозиция, а 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове е проведено при експозиции под клиничната експозиция, не може да се изключи риск от канцерогенност.

Токсичност при многократно приложение

В проучвания за токсичност при многократно перорално приложение, провеждани в продължение на до 3 месеца при плъхове и кучета, основните токсичности, дължащи се на инхибиране на МЕК, са кожни и стомашно-чревни при дози под експозицията при хора. В 3-месечно проучване при плъхове с мирдаметиниб при дози, приблизително еквивалентни на експозицията при хора, при плъховете е установена дисплазия в епифизарната растежна плочка на бедрената кост, метафизарна хипоцелуларност на костния мозък на дългите кости и метафизарно удебеляване на костните трабекули на дългите кости. Мъжките плъхове са по-чувствителни към тези ефекти. Тези ефекти върху костите не са наблюдавани при други видове (кучета, маймуни или мишки). Обратимостта на дисплазията в епифизарната растежна плочка не е оценявана. При плъхове са наблюдавани системна минерализация и очни находки (помътняване на роговицата и атрофия или изтъняване на роговичния епител) в проучвания за токсичност при многократно приложение при дози под експозицията при хора. Наблюдавани са повишени чернодробни ензими (плъхове) и хепатоцелуларна некроза (плъхове, мишки и кучета) при експозиции, сходни на клиничната експозиция. В 2-седмично проучване при дългоопашати макаци (*cynomolgus*) е наблюдавана токсичност по отношение на жлъчния мехур при експозиции >2,5 пъти по-високи от експозицията при хора.

Ефекти върху ЦНС са наблюдавани при кучета в 3-месечното проучване при експозиции, приблизително 1,5 пъти по-високи от експозицията при хора; тези ефекти при кучета, включително нарушено равновесие и тремор, са обратими и без микроскопска корелация.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове мирдаметиниб в доза до 1,0 mg/kg/ден (приблизително еквивалентна на експозицията при хора при препоръчителната доза, базирана на AUC) не повлиява способността за чифтосване или фертилитета и при двата пола. В 3-месечно проучване за токсичност при многократно приложение при плъхове мирдаметиниб е станал причина за намалено тегло на яйчниците и увеличени фоликуларни кисти, свързани с намаляване на броя на жълтите тела при дози $\geq 0,3$ mg/kg/ден (0,5 пъти повече от експозицията при хора), както и за тестикуларна хипоцелуларност и намалено тегло на епидидимидите при 1 mg/kg/ден (2,1 пъти повече от експозицията при хора).

В предварителни проучвания за токсичност по отношение на ембрио-феталното развитие при бременни плъхове и зайци пероралното приложение на мирдаметиниб предизвиква постимплантационна загуба (ранна и късна резорбция) и намалено телесно тегло на плода при експозиции под експозициите при хора при препоръчителната доза. В предварителното проучване при плъхове, при един плод са наблюдавани малформации на крайниците при дози, 3,6 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора. Не са провеждани окончателни проучвания на ембрио-феталното развитие, както и проучвания на пре- и постнаталното развитие с мирдаметиниб.

Фототоксичност

Мирдаметиниб показва неопределени резултати при *in vitro* тест за фототоксичност върху миши фибробласти при значително по-високи концентрации от клиничните експозиции и не се задържа в кожата или очите на плъхове, което показва, че има нисък риск от фототоксичност при пациенти, приемащи мирдаметиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Сукралоза (E955)
Магнезиев стеарат (E572)

Вкус на грозде

Изушена течна глюкоза
Натурален аромат
Модифицирано царевично нишесте (E1422)
Триацетин (E1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години
Шест часа след диспергиране на таблетката(ите) във вода.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), снабдена с капачка, защитена от деца, и е индукционно запечатана с алуминиево фолио. В бутилките има памучен тампон.

Една картонена кутия съдържа една бутилка с 42 или 84 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на перорална суспензия

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да разтворят напълно предписания брой диспергиращи се таблетки в малко количество питейна вода (около 5 до 10 ml) в мерителна чашка, ако се прилагат като перорална суспензия. Течността трябва да се разбърка внимателно, докато не останат бучки, и да се приложи перорално. Като алтернатива, течността може да се изтегли в спринцовка за перорални форми, след което да се приеме.

Прилагане на перорална суспензия с помощта на мерителна чашка

След като суспензията от мерителната чашка или спринцовката за перорални форми бъде погълната, мерителната чашка (или спринцовката) трябва да се изплакне с допълнително малко количество питейна вода (около 5-10 ml), която да се приеме, за да се гарантира, че е приета цялата доза. Дозата трябва да се приготвя само с вода.

Прилагане на перорална суспензия чрез ентерална сонда за хранене

В случай на приложение с помощта на ентерална сонда за хранене, медицинският специалист трябва да избере подходяща стомашна или назогастрална сонда (сонда с размер 8 French или по-голяма), предлагана в търговската мрежа. Ентералните сонди за хранене, изработени от поливинилхлорид (PVC) и полиуретан (PUR), са доказано съвместими с пероралната суспензия. Пероралната суспензия трябва да се изтегли в спринцовката след диспергиране в 5-10 ml вода, както е описано по-горе, и да се инжектира в ентерална сонда за хранене, като спринцовката се държи хоризонтално. След прилагане на пероралната суспензия изтеглете още 5-10 ml вода в спринцовката и я инжектирайте в сондата за хранене, за да се уверите, че остатъчното количество от лекарството е приложено на пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
D13 WC83
Ирландия

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вижте Приложение 1: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕО) № 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) подава ПАДБ на 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешението за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Предвид това, че настоящото е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004, в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Краен срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на мирдаметиниб при лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформени неврофиброми (PN) при педиатрични и възрастни пациенти с неврофиброматоза тип 1 (NF1) на възраст 2 и повече години, ПРУ трябва да представи актуализиран анализ на проучването МЕК-NF-201 с дата на заключване на базата данни 22 декември 2028 г., което ще осигури допълнителни 5 години проследяване.	юни 2029 г.
Неинтервенционално проучване за безопасност след разрешаване за употреба (PASS): За да се потвърди дългосрочната безопасност на мирдаметиниб при лечение на симптоматични, неоперабилни плексиформени неврофиброми (PN) при педиатрични и възрастни пациенти с неврофиброматоза тип 1 (NF1) на възраст 2 и повече години, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване, проведено при пациенти с NF1, на които е предписана поне една доза мирдаметиниб и които са на възраст 2 и повече години към момента на започване на приема на мирдаметиниб.	август 2033 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАПСУЛИ 1 MG ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmekly 1 mg твърди капсули
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула
42 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не чупете, не стривайте и не дъвчете капсулите.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ezmekly 1 mg капсула

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С КАПСУЛИ 1 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmeclly 1 mg капсули
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 1 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Капсули
42 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не чупете, не стривайте и не дъвчете капсулите.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ С КАПСУЛИ 2 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmeckly 2 mg твърди капсули
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула
42 твърди капсули
84 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не чупете, не стривайте и не дъвчете капсулите.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/004 42 твърди капсули
EU/1/25/1950/005 84 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ezmekly 2 mg капсула

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С КАПСУЛИ 2 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmecky 2 mg капсули
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 2 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Капсули
42 капсули
84 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не чупете, не стривайте и не дъвчете капсулите.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/004 42 капсули

EU/1/25/1950/005 84 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ С ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТКИ 1 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка
42 диспергиращи се таблетки
84 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се погълне цяла или да се разтвори във вода.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/001 42 диспергиращи се таблетки
EU/1/25/1950/002 84 диспергиращи се таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТКИ 1MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки
мирдаметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg мирдаметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка
42 диспергиращи се таблетки
84 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се погълне цяла или да се разтвори във вода.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1950/001 42 диспергиращи се таблетки

EU/1/25/1950/002 84 диспергиращи се таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ezmekly 1 mg твърди капсули

Ezmekly 2 mg твърди капсули

мирдаметиниб (mirdametinib)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо идентифициране на нова информация за безопасност. Можете да помогнете, като съобщавате за всички нежелани реакции, които може да получите. Вижте края на точка 4 за това как да съобщавате за нежелани реакции.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие (или Вашето дете) да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ezmekly и за какво се използва
2. Какво Вие (или Вашето дете) трябва да знаете, преди да приемете Ezmekly
3. Как да приемате Ezmekly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ezmekly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ezmekly и за какво се използва

Ezmekly съдържа активното вещество мирдаметиниб, който е инхибитор на митоген-активирана протеин киназа (MEK).

Ezmekly се използва за лечение на плексиформни неврофиброми при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години с генетично заболяване, наречено неврофиброматоза тип 1 (NF1).

Хората с NF1 имат мутация (промяна) в гена, който кодира протеина неврофибромин. Това води до липса на този протеин, което позволява да се образуват тумори по протежение на нервите в организма. Ezmekly действа, като блокира определени протеини, участващи в растежа на тези туморни клетки, което се очаква да ги свие.

Ако имате допълнителни въпроси относно действието на Ezmekly или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво Вие (или Вашето дете) трябва да знаете, преди да приемете Ezmekly

Не приемайте Ezmekly

- Ако Вие (или Вашето дете) сте алергични към мирдаметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Ezmekly, или ако нещо от описаното по-долу се случи при Вас (или на Вашето дете), докато приемате Ezmekly. Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви или да преустанови лечението временно или трайно:

- **Проблеми с очите**

Ezmekly може да причини проблеми с очите, които могат да доведат до ослепяване (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Лекар (специалист по очни болести) ще трябва да провери зрението Ви (зрението на детето Ви) преди и редовно по време на лечението. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение или други промени в зрението по време на лечение.

- **Проблеми със сърцето**

Ezmekly може да намали количеството кръв, изпомпвано от сърцето Ви (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). В клинични проучвания на Ezmekly при препоръчителната доза това не е причинило симптоми, но може да Ви накара да се чувствате уморени. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се чувствате уморени. Вашият лекар ще провери състоянието на сърцето Ви преди и по време на лечението с Ezmekly.

- **Кожен обрив**

Кожните обриви при Ezmekly са много чести и могат да станат тежки. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите кожен обрив, който може да е под формата на надигнат обрив или да е подобен на акне (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Вашият лекар може да Ви даде насоки как да се справите с кожния обрив, включително какво лечение да използвате (напр. крем).

- **Бременност**

Ezmekly не се препоръчва по време на бременност. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако Вие или Вашата партньорка забременеете, докато приемате това лекарство. Вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“ по-долу.

Деца под 2-годишна възраст

Не давайте Ezmekly на деца под 2-годишна възраст. Не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Ezmekly

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително билкови лекарства, докато приемате Ezmekly.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ezmekly не се препоръчва по време на бременност. Може да навреди на детето Ви още преди да се роди.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате да имате дете, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар може да Ви помоли да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

Вие или Вашата партньорка не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция (противозачатъчни средства). Вижте „Контрацепция - информация за жени и мъже“ по-долу.

Ако Вие или Вашата партньорка забременеете по време на лечение, уведомете незабавно Вашия лекар.

Контрацепция - информация за жени и мъже

Ако сте жена, която може да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 6 месеца след последната доза. Ако сте мъж,

чиято партньорка може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 3 месеца след последната доза. Не е известно дали Ezmekly намалява действието на хормоналните контрацептиви. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашата партньорка приема хормонален контрацептив, тъй като Вашият лекар може да Ви препоръча използването на втори метод за контрацепция (напр. презервативи).

Кърмене

Не е известно дали Ezmekly преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Не кърмете, ако приемате Ezmekly и в продължение на една седмица след последната доза Ezmekly.

Фертилитет (способност да имате деца)

Ezmekly може да намали фертилитета при мъжете и жените. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечение.

Шофиране и работа с машини

Ezmekly може да предизвика нежелани реакции, включително умора (чувство на умора или слабост) и замъглено зрение (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), които могат да окажат влияние върху способността Ви да шофирате или да работите с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени или ако имате проблеми със зрението (като замъглено зрение).

Ezmekly съдържа натрий

Всяка капсула съдържа по-малко от 23 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол), което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ezmekly

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас (или Вашето дете) доза въз основа на Вашия ръст и тегло. Максималната препоръчителна доза е 8 mg на ден (4 mg на 12 часа). Лекарят ще Ви каже колко капсули Ezmekly да приемате.

Как да го приемате

- Приемайте Ezmekly през устата два пъти на ден през интервал от около 12 часа. Трябва да приемате това лекарство всеки ден в продължение на 21 дни, а след това да спрете приема му за 7 дни. Всеки 28-дневен период се нарича цикъл на лечение.
- Приемайте Ezmekly със или без храна.
- Поглъщайте капсулите цели с вода.
- Не дъвчете, не чупете и не отваряйте капсулите
- Можете да продължите да приемате това лекарство в цикли на лечение, докато заболяването Ви се влоши или нежеланите реакции станат неприемливи. Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви или да преустанови лечението временно или трайно (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).
- Ezmekly се предлага и като диспергираща се таблетка. Вашият лекар ще определи подходящата за Вас лекарствена форма.

Ако Вие (или Вашето дете) повърнете след прием на Ezmekly

Ако повърнете по което и да е време след прием на Ezmekly, не приемайте допълнителна доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако Вие (или Вашето дете) сте приели повече от необходимата доза Ezmekly

Ако сте приели повече от необходимата доза Ezmekly, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие (или Вашето дете) сте пропуснали да приемете Ezmekly

Ако сте пропуснали да приемете доза Ezmekly, пропуснете я и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие (или Вашето дете) спрете приема на Ezmekly

Не спирайте приема на Ezmekly, освен ако Вашият лекар не Ви е казал друго, тъй като това може да влоши състоянието Ви.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Свържете се с Вашия лекар, ако получите нежелани реакции. Вашият лекар може да прекъсне лечението с Ezmekly, докато симптомите Ви се подобрят, и/или да намали дозата, която приемате (вижте точка 3 “Как да го приемате”).

Сериозни нежелани реакции**Проблеми с очите (чести: може да засегнат до 1 на 10 души)**

Ezbekly може да причини проблеми с очите при възрастни и деца. Някои от тези проблеми с очите могат да доведат до запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (ретинална венозна оклузия или отлепване на различни слоеве на окото (отлепване на пигментния епител на ретината)). Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение или други промени в зрението по време на лечение. Вашият лекар може да Ви помоли да преустановите приема на това лекарство или да Ви насочи към специалист, ако развиете симптоми, които включват:

- замъглено зрение
- други промени в зрението (като намалено зрение, цветни точки в зрителното поле)

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции, посочени по-горе.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Възрастни**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- кожен обрив с плоска обезцветена област или надигнат обрив, подобен на акне (акнеiformен дерматит)
- диария
- повишени кръвни нива на креатин фосфокиназа - ензим, който се намира главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- гадене
- повръщане
- болка в мускулите или костите
- чувство на умора, слабост или липса на енергия
- стомашна (коремна) болка
- запек

- обрив
- главоболие
- повишени нива на чернодробни ензими, видно от кръвни изследвания
- подуване на дланите или стъпалата (периферен оток)
- намаляване на количеството кръв, което сърцето изпомпва (намалена фракция на изтласкване на лявата камера)
- суха кожа
- сърбеж
- косопад или изтъняване на косата (алопеция)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намалени нива на неутрофили и левкоцити в кръвта (видове бели кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите)
- рани в устата (стоматит)
- сухота в устата
- инфекция около ноктите (паронихия)
- сух или сърбящ кожен обрив (екзема)
- промени в цвета на косата
- промени в структурата на косъма

Педиатрични пациенти

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта - ензим, който се намира главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- диария
- кожен обрив с плоска обезцветена област или надигнат обрив, подобен на акне (акнеиформен дерматит)
- болка в мускулите или костите
- стомашна (коремна) болка
- гадене
- повръщане
- намаляване на количеството кръв, което сърцето изпомпва (намалена фракция на изтласкване)
- главоболие
- обрив
- инфекция около ноктите (паронихия)
- намалени нива на неутрофили и левкоцити в кръвта (видове бели кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите)
- рани в устата (стоматит)
- повишени нива на чернодробни ензими, видно от кръвни изследвания
- суха кожа
- косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- сух или сърбящ кожен обрив (екзема)
- сърбеж
- промени в цвета на косата
- чувство на умора, слабост или липса на енергия
- запек

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- промени в структурата на косъма
- подуване на дланите или стъпалата (периферен оток)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ezmekly

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ezmekly

Активното вещество е мирдаметиниб.

Ezmekly 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 1 mg мирдаметиниб.

Ezmekly 2 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2 mg мирдаметиниб.

Останалите съставки са

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468) (вижте точка 2 „Ezmekly съдържа натрий“)

Магнезиев стеарат (E572)

Обвивка на капсулата

Желатин (E441)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Брилянтно синьо (E133)

Печатно мастило

Калиев хидроксид (E525)

Пропилен-гликол (E1520)

Пречистена вода

Шеллак (E904)

Титанов диоксид (E171)

Как изглежда Ezmekly и какво съдържа опаковката

Ezmekly 1 mg твърди капсули (капсули)

Капсула, състояща се от светлозелено непрозрачно тяло и капаче с надпис „MIR 1 mg“, отпечатан с бяло мастило върху капачето.

Ezmekly 2 mg твърди капсули (капсули)

Капсула, състояща се от бяло непрозрачно тяло и синьо-зелено непрозрачно капаче с надпис „MIR 2 mg“, отпечатан с бяло мастило върху капачето.

Ezmekly е опакован в пластмасови бутилки, снабдени с капачки, защитени от деца, и са индукционно запечатани с алуминиево фолио.

Ezmekly 1 mg твърди капсули се предлагат в картонена кутия, съдържаща една бутилка с 42 капсули.

Ezmekly 2 mg твърди капсули се предлагат в картонена кутия, съдържаща една бутилка с 42 или 84 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Амстердам
Нидерландия

Производител

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House,
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83,
Ирландия

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е получило „одобрение под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка ще се актуализира при необходимост.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Листовка: информация за пациента

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки мирдаметиниб (mirdametinib)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо идентифициране на нова информация за безопасност. Можете да помогнете, като съобщавате за всички нежелани реакции, които може да получите. Вижте края на точка 4 за това как да съобщавате за нежелани реакции.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие (или Вашето дете) да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или на Вашето дете). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ezmekly и за какво се използва
2. Какво Вие (или Вашето дете) трябва да знаете, преди да приемете Ezmekly
3. Как да приемате Ezmekly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ezmekly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ezmekly и за какво се използва

Ezmekly съдържа активното вещество мирдаметиниб, който е инхибитор на митоген-активирана протеин киназа (MEK).

Ezmekly се използва за лечение на плексиформни неврофиброми при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години с генетично заболяване, наречено неврофиброматоза тип 1 (NF1).

Хората с NF1 имат мутация (промяна) в гена, който кодира протеина неврофибромин. Това води до липса на този протеин, което позволява да се образуват тумори по протежението на нервите в организма. Ezmekly действа, като блокира определени протеини, участващи в растежа на тези туморни клетки, което се очаква да ги свие.

Ако имате допълнителни въпроси относно действието на Ezmekly или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво Вие (или Вашето дете) трябва да знаете, преди да приемете Ezmekly

Не приемайте Ezmekly

- Ако Вие (или Вашето дете) сте алергични към мирдаметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Ezmekly, или ако нещо от описаното по-долу се случи при Вас (или на Вашето дете), докато приемате Ezmekly. Вашият лекар може да реши да намали дозата или да преустанови лечението временно или трайно:

- **Проблеми с очите**

Ezmekly може да причини проблеми с очите, които могат да доведат до ослепяване (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Лекар (специалист по очни болести) ще трябва да провери зрението Ви (зрението на детето Ви) преди и редовно по време на лечението. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение или други промени в зрението по време на лечение.

- **Проблеми със сърцето**

Ezmekly може да намали количеството кръв, изпомпвано от сърцето Ви (вижте. точка 4 „Възможни нежелани реакции“). В клинични проучвания на Ezmekly при препоръчителната доза това не е причинило симптоми, но може да Ви накара да се чувствате уморени. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се чувствате уморени. Вашият лекар ще провери състоянието на сърцето Ви преди и по време на лечението с Ezmekly.

- **Кожен обрив**

Кожните обриви при Ezmekly са много чести и могат да станат тежки. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите кожен обрив, който може да е под формата на надигнат обрив или да е подобен на акне (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Вашият лекар може да Ви даде насоки как да се справите с кожния обрив, включително какво лечение да използвате (напр. крем).

- **Бременност**

Ezmekly не се препоръчва по време на бременност. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако Вие или Вашата партньорка забременеете, докато приема това лекарство. Вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“ по-долу.

Деца под 2-годишна възраст

Не давайте Ezmekly на деца под 2-годишна възраст. Не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Ezmekly

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие (или Вашето дете) приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително билкови лекарства, докато приемате Ezmekly.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ezmekly не се препоръчва по време на бременност. Може да навреди на детето Ви още преди да се роди.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате да имате дете, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар може да Ви помоли да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

Вие или Вашата партньорка не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция (противозачатъчни средства). Вижте „Контрацепция - информация за жени и мъже“ по-долу.

Ако Вие или Вашата партньорка забременеете по време на лечение, уведомете незабавно Вашия лекар.

Контрацепция - информация за жени и мъже

Ако сте жена, която може да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 6 месеца след последната доза. Ако сте мъж,

чиято партньорка може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 3 месеца след последната доза. Не е известно дали Ezmekly намалява действието на хормоналните контрацептиви. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашата партньорка приема хормонален контрацептив, тъй като Вашият лекар може да Ви препоръча използването на втори метод за контрацепция (напр. презервативи).

Кърмене

Не е известно дали Ezmekly преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Не кърмете, ако приемате Ezmekly и в продължение на една седмица след последната доза Ezmekly.

Фертилитет (способност да имате деца)

Ezmekly може да намали фертилитета при мъжете и жените. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечение.

Шофиране и работа с машини

Ezmekly може да предизвика нежелани реакции, включително умора (чувство на умора или слабост) и замъглено зрение (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), които могат да окажат влияние върху способността Ви да шофирате или да работите с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени или ако имате проблеми със зрението (като замъглено зрение).

Ezmekly съдържа натрий

Всяка диспергираща се таблетка съдържа по-малко от 23 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол), което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ezmekly

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас (или Вашето дете) доза въз основа на Вашия ръст и тегло. Максималната препоръчителна доза е 8 mg на ден (4 mg на 12 часа). Лекарят ще Ви каже колко таблетки Ezmekly да приемате.

Как да го приемате

- Приемайте Ezmekly през устата два пъти на ден през интервал от около 12 часа. Трябва да приемате това лекарство всеки ден в продължение на 21 дни, а след това да спрете приема му за 7 дни. Всеки 28-дневен период се нарича цикъл на лечение.
- Приемайте Ezmekly със или без храна.
- Можете да продължите да приемате това лекарство в цикли на лечение, докато заболяването Ви се влоши или нежеланите реакции станат неприемливи. Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви или да преустанови лечението временно или трайно да (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Диспергиращите се таблетки могат или:

- 1) Да се погълнат цели с питейна вода. Не разделяйте таблетките.

ИЛИ

- 2) Да се разтворят в питейна вода. Следвайте следните инструкции за разтваряне на таблетката:

- а) За приготвяне и приемане на лекарството може да се използва мерителна чашка (и спринцовка от 10 ml, ако е необходимо), предоставена от Вашия лекар или фармацевт.
- б) Разтворете предписания брой диспергиращи се таблетки в малко количество (около 5-10 ml) питейна вода в мерителната чашка.

- в) Завъртете внимателно чашката, за да не останат бучки. Внимавайте да не разлеете лекарството. Лекарството ще бъде бяло и мътно.
- г) Приемете приготвеното лекарство през устата. Като алтернатива, лекарството може да се изтегли от мерителната чашка в спринцовка и да се приложи.
- д) След поглъщане на суспензията в мерителната чашка или спринцовката може все още да има известно количество лекарство (остатък), което е трудно да се види.
- е) Изплакнете съда с допълнително малко количество (около 5-10 ml) питейна вода и я приемете.
- ж) За разтваряне на диспергиращата се таблетка трябва да се използва само вода.

ИЛИ

- 4) Да се приложат чрез сонда за хранене
 - а) Винаги се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт, преди да приложите суспензия Ezmekly чрез сонда за хранене. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви покажат как да прилагате суспензия Ezmekly чрез сонда за хранене.
 - б) Суспензията Ezmekly може да се прилага през назогастрална (NG) или стомашна (G) сонда за хранене с размер 8 French или по-голям.
 - в) Използвайте само сонди за хранене, изработени от поливинилхлорид (PVC) или полиуретан (PUR).
 - г) Може да Ви е необходим адаптер ENFIT, за да свържете спринцовката към сондата за хранене.
 - д) Следвайте стъпките по-горе, за да разтворите правилно таблетката.
 - е) След като разтворите таблетката в 5-10 ml вода, пероралната суспензия трябва да се изтегли от мерителната чашка в спринцовка.
 - ж) Бавно инжектирайте суспензията в сондата за хранене, като държите спринцовката в хоризонтално положение.
 - з) Използвайте още 5-10 ml вода, за да изплакнете чашката, след това изтеглете изплакнатата течност в спринцовката и бавно я инжектирайте през сондата за хранене.
 - и) Изплаквайте сондата за хранене съгласно указанията на производителя непосредствено преди и след приложение на суспензията Ezmekly.

Ако Вие (или Вашето дете) повърнете след прием на Ezmekly

Ако повърнете по което и да е време след прием на Ezmekly, не приемайте допълнителна доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако Вие (или Вашето дете) сте приели повече от необходимата доза Ezmekly

Ако сте приели повече от необходимата доза Ezmekly, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие (или Вашето дете) сте пропуснали да приемете Ezmekly

Ако сте пропуснали да приемете доза Ezmekly, пропуснете я и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие (или Вашето дете) спрете приема на Ezmekly

Не спирайте приема на Ezmekly, освен ако Вашият лекар не Ви е казал друго, тъй като това може да влоши състоянието Ви.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Свържете се с Вашия лекар, ако получите нежелани реакции. Вашият лекар може да прекъсне лечението с Ezmekly, докато симптомите Ви се подобрят, и/или да намали дозата, която приемате (вижте точка 3 “Как да го приемате”).

Сериозни нежелани реакции

Проблеми с очите (чести: може да засегнат до 1 на 10 души)

Ezmeckly може да причини проблеми с очите при възрастни и деца. Някои от тези проблеми с очите могат да доведат до запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (ретинална венозна оклузия или отлепване на различни слоеве на окото (отлепване на пигментния епител на ретината). Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение или други промени в зрението по време на лечение. Вашият лекар може да Ви помоли да преустановите приема на това лекарство или да Ви насочи към специалист, ако развиете симптоми, които включват:

- замъглено зрение
- други промени в зрението (като намалено зрение, цветни точки в зрителното поле)

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции, посочени по-горе.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Възрастни

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- кожен обрив с плоска обезцветена област или надигнат обрив, подобен на акне (акнеiformен дерматит)
- диария
- повишени кръвни нива на креатин фосфокиназа - ензим, който се намира главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- гадене
- повръщане
- болка в мускулите или костите
- чувство на умора, слабост или липса на енергия
- стомашна (коремна) болка
- запек
- обрив
- главоболие
- повишени нива на чернодробни ензими, видно от кръвни изследвания
- подуване на дланите или стъпалата (периферен оток)
- намаляване на количеството кръв, което сърцето изпомпва (намалена фракция на изтласкване на лявата камера)
- суха кожа
- сърбеж
- косопад или изтъняване на косата (алопеция)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намалени нива на неутрофили и левкоцити в кръвта (видове бели кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите)
- рани в устата (стоматит)
- сухота в устата
- инфекция около ноктите (паронихия)
- сух или сърбящ кожен обрив (екзема)
- промени в цвета на косата
- промени в структурата на косъма

Педиатрични пациенти

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта - ензим, който се намира главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- диария
- кожен обрив с плоска обезцветена област или надигнат обрив, подобен на акне (акнеiformен дерматит)
- болка в мускулите или костите
- стомашна (коремна) болка
- гадене
- повръщане
- намаляване на количеството кръв, което сърцето изпомпва (намалена фракция на изтласкване)
- главоболие
- обрив
- инфекция около ноктите (паронихия)
- намалени нива на неутрофили и левкоцити в кръвта (видове бели кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите)
- рани в устата (стоматит)
- повишени нива на чернодробни ензими, видно от кръвни изследвания
- суха кожа
- косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- сух или сърбящ кожен обрив (екзема)
- сърбеж
- промени в цвета на косата
- чувство на умора, слабост или липса на енергия
- запек

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- промени в структурата на косъма
- подуване на дланите или стъпалата (периферен оток)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ezmekly

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. След разтваряне на таблетката(ите) във вода суспензията е стабилна до 6 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ezmekly

Активното вещество е мирдаметиниб.

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 1 mg мирдаметиниб.

Останалите съставки са:

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468) (вижте точка 2 „Ezmekly съдържа натрий“)

Сукралоза (E955)

Магнезиев стеарат (E572)

Вкус на грозде:

Изушена течна глюкоза

Натурален аромат

Модифицирано царевично нишесте (E1422)

Триацетин (E1518)

Как изглежда Ezmekly и какво съдържа опаковката

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки

Овални, бели до почти бели диспергиращи се таблетки 6 × 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „S“ от едната страна.

Ezmekly е опакован в пластмасови бутилки, снабдени с капачки, защитени от деца, и са индукционно запечатани с алуминиево фолио. В бутилките има памучен тампон.

Ezmekly 1 mg диспергиращи се таблетки се предлагат в картонена кутия, съдържаща една бутилка с 42 или 84 диспергиращи се таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Амстердам

Нидерландия

Производител

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House,

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83,

Ирландия

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е получило „одобрение под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка ще се актуализира при необходимост.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

<----->