

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky
Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg mirdametinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky
Tvrdá tobolka velikosti 3 (přibližně 16 mm × 6 mm) složená ze světle zeleného neprůhledného těla a víčka, s bílým potiskem „MIR 1 mg“ na víčku.

Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky
Tvrdá tobolka velikosti 1 (přibližně 19 mm × 7 mm) složená z bílého neprůhledného těla a modrozeleného neprůhledného víčka, s bílým potiskem „MIR 2 mg“ na víčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ezmekly je indikován jako monoterapie k léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u dospělých a pediatrických pacientů s neurofibromatózou typu 1 (NF1) ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ezmekly má být zahájena lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou nádorů souvisejících s NF1.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Ezmekly je 2 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin) po dobu prvních 21 dnů každého 28denního cyklu. Maximální dávka přípravku je 4 mg dvakrát denně (viz tabulka 1).

Pro pediatrické pacienty ve věku od 2 do 6 let a pro pacienty, kteří nejsou schopni spolknout tobolky vcelku, je přípravek Ezmekly dostupný také ve formě dispergovatelných tablet o síle 1 mg, které lze rozpustit ve vodě. Doporučené dávkování přípravku u pacientů s BSA menším než 0,40 m² nebylo stanoveno.

Tabulka 1 Doporučené dávkování podle plochy povrchu těla

Plocha povrchu těla (BSA)	Doporučená dávka
0,40 až 0,69 m ²	1 mg dvakrát denně
0,70 až 1,04 m ²	2 mg dvakrát denně
1,05 až 1,49 m ²	3 mg dvakrát denně
≥ 1,50 m ²	4 mg dvakrát denně

Délka léčby

Léčba přípravkem Ezmekly má pokračovat do doby progresu PN nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky přípravku Ezmekly se nemá podávat náhradní dávka. Pacient má pokračovat následující plánovanou dávkou.

Zvracení

Pokud dojde ke zvracení po podání přípravku Ezmekly, nemá být podána náhradní dávka. Pacient má pokračovat následující plánovanou dávkou. Případy zvracení mají být klinicky řešeny dle potřeby, včetně použití antiemetik.

Úprava dávkování

V závislosti na individuální snášenlivosti a bezpečnosti může být nutné podávání přípravku Ezmekly dočasně přerušit, snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz body 4.4 a 4.8). Doporučené redukce dávkování jsou uvedeny v tabulce 2. U pacientů, kteří nejsou schopni přípravek Ezmekly tolerovat ani po jednom snížení dávky, má být léčba trvale ukončena.

Tabulka 2 Doporučené snížení dávkování

Plocha povrchu těla (BSA)	Snížená dávka	
	Ranní dávka	Večerní dávka
0,40 až 0,69 m ²	1 mg jednou denně	
0,70 až 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 až 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Léčba pacientů na základě výskytu nežádoucích účinků spojených s tímto léčivým přípravkem je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování přípravku Ezmekly při výskytu nežádoucích účinků

Závažnost nežádoucího účinku ^a	Doporučená úprava dávkování přípravku Ezmekly
Toxické poškození očí (viz body 4.4 a 4.8)	
Stupeň ≤ 2	Pokračovat v léčbě. Zvážit oftalmologické vyšetření každé 2 až 4 týdny do zlepšení.
Stupeň ≥ 3	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokud dojde k úpravě do ≤14 dnů, pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2). Pokud zlepšení nastane až po >14 dnech, zvážit ukončení léčby.
Asymptomatické odchlípení pigmentového epitelu sítnice (retinal pigment epithelium detachment, RPED) jakéhokoli stupně	Pokračovat v léčbě. Oftalmologické vyšetření má být prováděno každé 3 týdny až do odeznění obtíží.

Závažnost nežádoucího účinku^a	Doporučená úprava dávkování přípravku Ezmekly
Symptomatické RPED	Prerušit léčbu do odeznění příznaků. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Okluze retinální žíly (retinal vein occlusion, RVO)	Trvale ukončit léčbu.
Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF) (viz body 4.4 a 4.8)	
Asymptomatický, absolutní pokles LVEF o méně než 20 % oproti výchozí hodnotě a hodnota je vyšší než dolní hranice normy	Pokračovat v léčbě.
Asymptomatický, absolutní pokles LVEF o 10 % a více oproti výchozí hodnotě a hodnota je nižší než dolní hranice normy	Prerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Jakýkoli absolutní pokles LVEF o 20 % a více oproti výchozí hodnotě	Trvale ukončit léčbu.
Toxické poškození kůže (viz body 4.4 a 4.8)	
Akneiformní nebo neakneiformní dermatitida stupně 1 nebo 2	Pokračovat v léčbě.
Netolerovaná dermatitida stupně 2 nebo 3 (akneiformní i neakneiformní)	Prerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Dermatida stupně 3 nebo 4 (akneiformní i neakneiformní)	Prerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Ostatní nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	
Netolerovaný stupeň 2 nebo 3	Prerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Stupeň 4	Prerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2). Zvážit ukončení léčby.

^a terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE v5)

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není doporučená úprava dávkování. Klinické údaje u těchto pacientů jsou omezené (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin neuvažuje o úpravě dávkování. Přípravek Ezmekly nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15$ až < 30 ml/min) ani u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, a proto nelze podat žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy se neuvažuje o úpravě dávkování u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ horní hranice normálních hodnot (ULN) až $1,5 \times$ ULN nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN). Přípravek Ezmekly nebyl studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, a proto nelze podat žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ezmekly u dětí do 2 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ezmekly je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tobolky přípravku Ezmekly je třeba spolknout celé a zapít vodou. Tobolky se nesmí žvýkat, lámat ani otevírat, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Pro pediatrické pacienty ve věku od 2 do 6 let a pro pacienty, kteří nejsou schopni spolknout celé tobolky, je přípravek Ezmekly dostupný také ve formě dispergovatelných tablet o síle 1 mg, které lze rozpustit ve vodě. Viz způsob podání v souhrnu údajů o přípravku pro Ezmekly dispergovatelné tablety.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Toxické poškození oka

Pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli nové poruchy zraku. V klinických studiích byly u dospělých pacientů léčených přípravkem Ezmekly často hlášeny okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) (viz bod 4.8).

Komplexní oftalmologické vyšetření je nezbytné u dětí, dospívajících i dospělých před zahájením léčby, v pravidelných intervalech během léčby a kdykoli pacient hlásí nové nebo zhoršující se zrakové změny, například rozmazané vidění. V případě očních nežádoucích účinků má být léčba mirdametinibem přerušena a následně buď snížena dávka, nebo léčba trvale ukončena v závislosti na závažnosti reakce. Pokud je diagnostikována RVO, léčba mirdametinibem má být trvale ukončena. Pokud je diagnostikováno symptomatické RPED, léčba mirdametinibem má být přerušena až do odeznění příznaků a po jejím obnovení má být dávka snížena. U pacientů s diagnózou RPED bez snížení zrakové ostrosti může léčba pokračovat, ale oftalmologické vyšetření má být prováděno každé 3 týdny až do odeznění (viz bod 4.2).

Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF)

Asymptomatické snížení LVEF o $\geq 10\%$ oproti výchozím hodnotám bylo zaznamenáno u 16 % dospělých a 27 % pediatrických pacientů ve studii ReNeu. Všechny případy snížení LVEF u dospělých i pediatrických pacientů ve studiích byly asymptomatické (viz bod 4.8).

Pacienti s anamnézou snížené LVEF nebo s výchozí ejekční frakcí pod dolní hranici normálních hodnot podle příslušného zdravotnického zařízení nebyli studováni. LVEF má být hodnocena echokardiograficky před zahájením léčby kvůli stanovení výchozích hodnot, poté každé 3 měsíce během prvního roku a dále dle klinické potřeby. Před zahájením léčby má mít ejekční frakce pacienta hodnotu nad dolní hranici normálních hodnot zařízení.

Snížená LVEF může být zvládána přerušením léčby, snížením dávky nebo trvalým ukončením léčby (viz bod 4.2).

Toxické poškození kůže

Ve studii ReNeu byly hlášeny kožní nežádoucí účinky, včetně vyrážky (akneiformní a neakneiformní dermatitida), suché kůže, pruritu, ekzému a změn vlasů (viz bod 4.8).

Pacienti mají kontaktovat svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich objeví kožní reakce. Při prvních známkách toxického poškození kůže má být zahájena podpůrná péče, např. použití změkčujících krémů. Léčba mirdametininem má být přerušena, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena podle závažnosti reakce (viz bod 4.2).

Riziko kancerogenity

Potenciální riziko kancerogenity u člověka nelze při klinickém rozmezí expozice vyloučit (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a mužů

Mirdametinin se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz body 4.5 a 4.6). Pacienti (ženy i muži) s reprodukčním potenciálem mají být poučeni o nutnosti účinné antikoncepce.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí (viz bod 5.2).

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirdametininu

Studie *in vitro* prokázaly, že mirdametinin je metabolizován více enzymy uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) a karboxylesterázami (CES). Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající vliv silných induktorů a inhibitorů těchto enzymů. Z tohoto důvodu je třeba postupovat opatrně při současném podávání mirdametininu s léčivými přípravky, které jsou známými induktory nebo inhibitory těchto enzymů: probenecid, diklofenak (inhibitory UGT), rifampicin (induktor UGT) (viz bod 5.2).

Účinky mirdametininu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Hormonální antikoncepce

Účinek mirdametininu na expozici systémově působící hormonální antikoncepce nebyl hodnocen. Proto ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci má být doporučeno, aby používaly doplňkové bariérové metody (viz bod 4.6).

Účinky látek snižujících žaludeční kyselinu na mirdametinin

Kombinace mirdametininu s inhibitory protonové pumpy, antacidy nebo antagonisty H₂-receptorů se nepředpokládá jako klinicky významná, protože mirdametinin nevykazuje pH-dependentní disoluci. Přípravek Ezmekly může být podáván současně s přípravky ovlivňujícími žaludeční pH (např. inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů) bez omezení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku musí být informovány, že přípravek Ezmekly může poškodit plod, a mají se vyhnout otěhotnění během léčby přípravkem Ezmekly. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provedení těhotenského testu. Ženám a mužům (s reprodukčním potenciálem) má být doporučeno, aby používali účinnou antikoncepci během léčby a po poslední dávce po dobu 6

měsíců u žen a 3 měsíců u mužů. Vzhledem k tomu, že vliv mirdametinibu na expozici systémově působící hormonální antikoncepce nebyl hodnocen, mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu.

Těhotenství

Existují omezené údaje o použití mirdametinibu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Ezmekly nemá být používán během těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pokud pacientka nebo partnerka pacienta léčeného přípravkem Ezmekly otěhotní, je třeba ji informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje, zda se mirdametinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, a proto se kojení má během léčby přípravkem Ezmekly přerušit a nemá být obnoveno po dobu 1 týdne od podání poslední dávky.

Fertilita

Na základě studií u zvířat může přípravek Ezmekly narušovat fertilitu u mužů i žen s reprodukčním potenciálem. Reverzibilita účinků na reprodukční orgány u zvířat není známa (viz bod 5.3). Údaje o vlivu mirdametinibu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ezmekly může mít středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby mirdametinibem byla hlášena únava a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky objeví, musí být opatrní při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dospělých pacientů s NF1 byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně závažnosti akneiformní dermatitida (83 %), průjem (55 %), nauzea (55 %), zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (47 %), muskuloskeletální bolest (41 %), zvracení (37 %) a únava (36 %). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u více než 1 dospělého pacienta byly: akneiformní dermatitida, průjem, nauzea, vyrážka a zvracení. Mezi závažné nežádoucí účinky patřily: bolest břicha (3 %), muskuloskeletální bolest (1,3 %) a okluze retinální žíly (1,3 %).

V souboru pediatrických pacientů s NF1 byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně závažnosti zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (59 %), průjem (53 %), akneiformní dermatitida (43 %), muskuloskeletální bolest (41 %), bolest břicha (40 %), zvracení (40 %) a bolest hlavy (36 %). Hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla muskuloskeletální bolest (1,7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil mirdametinibu byl stanoven na základě hodnocení kombinované bezpečnosti složené ze 75 dospělých a 58 pediatrických pacientů, kteří dostávali dávku 2 mg/m² dvakrát denně během prvních 21 dnů každého 28denního cyklu. Tato souhrnná populace zahrnovala 114 pacientů (58 dospělých, 56 pediatrických) ze studie ReNeu (pivovní soubor dat) a 19 pacientů (17 dospělých, 2 pediatrické pacienty) ze studie NF-106.

V souhrnné dospělé populaci (n = 75) byl medián celková doba léčby mirdametinibem 18,7 měsíce (rozmezí: 0,4 až 45,6 měsíce).

V souhrnné pediatrické populaci (n = 58, včetně 32 pacientů ve věku od 2 do 11 let) byl medián celková doba léčby 21,9 měsíce (rozmezí: 1,6 až 40,1 měsíce).

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky identifikované v populaci pro hodnocení bezpečnosti.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence a dále podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené v populaci pro hodnocení bezpečnosti

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Dospělá populace (n = 75)		Pediatrická populace (n = 58)	
		Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3	Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3
Infekce a infestace	Paronychie	Časté (3 %)	-	Velmi časté (33 %)	-
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté (16 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (36 %)	Časté (2 %)
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Časté (9 %)	-	Časté (7 %)	-
	Okluze retinální žíly	Časté (3 %)	Časté (1 %)	-	-
	RPED (odchlípení pigmentového epitelu sítnice)	Časté (1 %)	-	-	-
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté (55 %)	-	Velmi časté (53 %)	Časté (5 %)
	Nauzea	Velmi časté (55 %)	-	Velmi časté (29 %)	-
	Zvracení	Velmi časté (37 %)	-	Velmi časté (40 %)	-
	Bolest břicha ^a	Velmi časté (20 %)	Časté (4 %)	Velmi časté (40 %)	Časté (3 %)
	Zácpa	Velmi časté (19 %)	-	Velmi časté (10 %)	-
	Sucho v ústech	Časté (7 %)	-	-	-
	Stomatitida ^b	Časté (5 %)	-	Velmi časté (19 %)	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akneiformní dermatitida	Velmi časté (83 %)	Časté (7 %)	Velmi časté (43 %)	Časté (2 %)
	Vyrážka ^c	Velmi časté (17 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (33 %)	Časté (2 %)
	Suchá kůže	Velmi časté (13 %)	-	Velmi časté (17 %)	-
	Alopecie	Velmi časté (12 %)	-	Velmi časté (14 %)	-
	Pruritus	Velmi časté (13 %)	-	Velmi časté (12 %)	-

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Dospělá populace (n = 75)		Pediatrická populace (n = 58)	
		Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3	Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3
	Ekzém	Časté (3 %)	-	Velmi časté (14 %)	-
	Změna barvy vlasů	Časté (1 %)	-	Velmi časté (12 %)	-
	Změna textury vlasů	Časté (1 %)	-	Časté (5 %)	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest ^d	Velmi časté (41 %)	Časté (7 %)	Velmi časté (41 %)	Časté (2 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté (36 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (12 %)	-
	Periferní edém ^e	Velmi časté (12 %)	-	Časté (5 %)	-
Vyšetření	Zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi	Velmi časté (47 %)	Časté (3 %)	Velmi časté (59 %)	Časté (5 %)
	Zvýšení AST	Velmi časté (16 %)	-	Časté (9 %)	-
	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Velmi časté (14 %)	-	Velmi časté (24 %)	-
	Snížení ejekční frakce	Velmi časté (12 %)	-	Velmi časté (26 %)	Časté (2 %)
	Snížení počtu neutrofilů	Časté (8 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (30 %)	Velmi časté (11 %)
	Snížení počtu leukocytů	Časté (7 %)	-	Velmi časté (39 %)	-
	Zvýšení ALT	Časté (7 %)	-	Velmi časté (21 %)	-

^a Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest v horní části břicha.

^b Stomatitida zahrnuje stomatitidu, vředy v ústech, aftózní vředy.

^c Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, exfoliativní vyrážku, papuly, makulární vyrážku, svědivou vyrážku.

^d Muskuloskeletální bolest zahrnuje muskuloskeletální bolest, myalgi, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krční páteře, nekardiální bolest na hrudi, artralgi, bolest kostí.

^e Periferní edém zahrnuje periferní edém, periferní otok.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Toxické poškození oka

Ve studii ReNeu byla u 3 % dospělých pacientů pozorována okluze retinální žíly (RVO), včetně RVO stupně 3 u 1,7 % pacientů, což vedlo k trvalému ukončení léčby. Asymptomatické odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) stupně 1 se vyskytlo u 1,7 % pacientů a bylo zvládnuto bez úpravy dávkování. Rozmazané vidění bylo hlášeno u 12 % dospělých pacientů. Medián doby do prvního výskytu oční toxicity u dospělých činil 147 dní. Medián doby do odeznění činil 267 dní.

U těchto dospělých pacientů uvedlo 38 % vymizení oční toxicity, zatímco 25 % uvedlo vymizení příhod s následky.

Rozmazané vidění bylo hlášeno u 7 % pediatrických pacientů. Medián doby do prvního výskytu rozmazaného vidění činil u pediatrických pacientů 161 dní. Medián doby do odeznění činil 29 dní. U všech pediatrických pacientů došlo k vymizení příhod rozmazaného vidění (viz body 4.2 a 4.4).

Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF)

Ve studii ReNeu bylo asymptomatické snížení LVEF hlášeno u 16 % dospělých pacientů. U jednoho z těchto pacientů byla zaznamenána LVEF < 50 %, což vedlo k ukončení léčby, po němž došlo k návratu hodnot na normální úroveň. U zbývajících dospělých pacientů se sníženou LVEF bylo u pěti případů léčba dočasně přerušena a u jednoho pacienta byla dávka snížena. Medián doby do prvního výskytu snížené LVEF u dospělých činil 70 dní. U 89 % dospělých pacientů došlo k úpravě snížené LVEF.

Ve studii ReNeu bylo asymptomatické snížení LVEF hlášeno u 27 % pediatrických pacientů. U jednoho pacienta byla zaznamenána LVEF < 50 %, přičemž bez úpravy dávky došlo k návratu na normální hodnoty. U jednoho pacienta došlo ke snížení LVEF stupně 3, které se spontánně upravilo bez úpravy dávky, a u jednoho pacienta se snížením LVEF stupně 2 byla léčba přerušena. U zbývajících 12 pacientů byla příhoda snížené LVEF stupně 2 a v reakci na ni nebyla provedena žádná úprava léčby. Medián doby do prvního výskytu snížené LVEF u pediatrických pacientů činil 132 dní. U 67 % pediatrických pacientů došlo ke zlepšení příhod snížené LVEF (viz body 4.2 a 4.4).

Toxické poškození kůže

Ve studii ReNeu se akneiformní dermatitida a neakneiformní vyrážky vyskytly u 90 % dospělých pacientů. Akneiformní dermatitida stupně 3 a jiné vyrážky stupně 3 byly hlášeny u 9 %, resp. 1,7 % dospělých pacientů. Vyrážky vedly k přerušení léčby u 10 % dospělých a ke snížení dávky u dalších 10 %. Medián doby do prvního výskytu vyrážek činil u dospělých pacientů 9 dní. Medián doby do odeznění činil 115 dní. U těchto pacientů uvedlo 33 (64 %) odeznění vyrážek, 3 (6 %) odeznění s následky a 8 (15 %) uvádělo, že vyrážky ustupují.

Ve studii ReNeu se akneiformní dermatitida a neakneiformní vyrážky vyskytly u 70 % pediatrických pacientů. Akneiformní dermatitida stupně 3 a neakneiformní vyrážky stupně 3 byly hlášeny u 1,8 %, resp. 1,8 % pacientů. Vyrážky vedly k přerušení léčby u 4 % pediatrických pacientů a ke snížení dávky u 4 % pediatrických pacientů. Akneiformní dermatitida se vyskytovala častěji u pacientů ve věku 12 až 17 let, zatímco ostatní vyrážky se vyskytovaly častěji u pacientů ve věku 2 až 11 let. Medián doby do prvního výskytu vyrážek u pediatrických pacientů činil 15 dní. Medián doby do odeznění činil 155 dní. U těchto pediatrických pacientů uvedlo 27 (69 %) odeznění vyrážek a 3 (8 %) uváděli, že vyrážky ustupují (viz body 4.2 a 4.4).

Muskuloskeletální bolest

Ve studii ReNeu byla muskuloskeletální bolest (včetně muskuloskeletální bolesti, myalgie, bolesti končetin, bolesti zad, muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolesti krční páteře, nekardiální bolesti na hrudi, artralgie a bolesti kostí) hlášena u 41 % dospělých a u 41 % pediatrických pacientů. Současně podávané léky k léčbě muskuloskeletální bolesti zahrnovaly nesteroidní protizánětlivé přípravky, neopioidní analgetika a glukokortikoidy. Muskuloskeletální bolest je třeba léčit dle klinické potřeby.

Zvýšení hodnot AST a ALT

Ve studii ReNeu byly laboratorní odchylky zvýšení ALT zaznamenány u 9 % dospělých a 21 % pediatrických pacientů. Laboratorní odchylky zvýšení AST byly zaznamenány u 18 % dospělých a 9 % pediatrických pacientů. Všechny případy byly lehké až středně těžké, bez hlášení příhod stupně 3. Zvýšení ALT a AST nevedlo k přerušení léčby, snížení dávky ani k ukončení léčby. Zvyšování ALT a AST je třeba sledovat a řešit podle klinických potřeb.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování neexistuje specifická léčba. V případě předávkování je nutné pečlivě sledovat pacienta z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků a dle potřeby zahájit podpurnou léčbu včetně vhodného monitorování. Dialýza není při léčbě předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK), ATC kód: L01EE05

Mechanismus účinku

Mirdametinib je selektivní, nekompetitivní inhibitor mitogenem aktivovaných proteinkináz 1 a 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokuje aktivitu MEK a kaskádu RAS–RAF–MEK (*the rat sarcoma (RAS)-rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)-MEK pathway*). Inhibice MEK tak blokuje proliferaci a přežívání nádorových buněk, u nichž je aktivována kaskáda RAF–MEK–extracelulární signál regulovaná kináza (ERK).

Klinická účinnost

Účinnost mirdametinibu byla hodnocena u 114 pacientů ve studii ReNeu, multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 u pacientů ve věku ≥ 2 let se symptomatickým neoperovatelným NF1-PN, který způsobuje významnou morbiditu. Neoperovatelný PN byl definován jako nádor, který nelze zcela chirurgicky odstranit bez rizika závažné morbidity z důvodu obklopení nebo blízkosti životně důležitých struktur, invazivnímu charakteru nebo vysoké vaskularizaci nádoru. Pacienti dostávali přípravek Ezmekly v dávce 2 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu prvních 21 dnů každého 28denního cyklu až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Celkem 58 dospělých pacientů dostávalo přípravek Ezmekly. Medián věku byl 34,5 roku (rozmezí 18 až 69 let); 85 % byli běloši, 64 % ženy a 3,4 % bylo starších než 65 let. Přibližně polovina pacientů (53 %) měla při vstupu do studie progredující PN, u 48 % byl nádor lokalizován v oblasti hlavy a krku a 69 % pacientů podstoupilo předchozí chirurgický zákrok. Všichni pacienti vykazovali významnou morbiditu. Nejčastěji hlášenými typy morbidity byly bolest (90 %), znetvoření nebo výrazná deformita (52 %) a porucha motoriky (40 %).

Celkem 56 pediatrických pacientů dostávalo přípravek Ezmekly; 57 % bylo ve věku 2 až 11 let a 43 % ve věku 12 až 17 let. Medián věku byl 10,0 let (rozmezí 2 až 17 let); 66 % byli běloši a 54 % byli dívky. U poloviny pacientů (50 %) byla lokalizace nádoru v oblasti hlavy a krku, většina pacientů (63 %) měla při vstupu do studie progredující PN a 36 % podstoupilo předchozí chirurgický zákrok. Většina pacientů (96 %) vykazovala významnou morbiditu. Nejčastěji hlášenými typy morbidity byly bolest (70 %), znetvoření nebo výrazná deformita (50 %) a porucha motoriky (27 %).

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byla potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR), definovaná jako procento pacientů s kompletní odpovědí (vymizení cílového PN) nebo potvrzenou parciální odpovědí ($\geq 20\%$ snížení objemu PN potvrzené při po sobě jdoucích hodnoceních přibližně každé čtyři cykly v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby). Stav odpovědi nádoru byl hodnocen

zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) přibližně každé čtyři cykly pomoci volumetrické analýzy magnetickou rezonancí (MRI). Objektivní odpověď byla hodnocena podle kritérií REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*), s dvěma po sobě jdoucími hodnoceními parciální nebo kompletní odpovědi provedenými BICR v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby.

Sekundárním cílem hodnocení účinnosti bylo stanovení délky odpovědi u pacientů, kteří dosáhli potvrzené objektivní odpovědi.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5. Medián doby do nástupu odpovědi činil 7,8 měsíce (rozmezí: 4,0 až 19,0 měsíce) u dospělých a 7,9 měsíce (rozmezí: 4,1 až 18,8 měsíce) u pediatrických pacientů. Medián délky odpovědi nebyl dosažen v žádné z kohort.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ve studii ReNeu

	Dospělá populace (n = 58)	Pediatrická populace (n = 56)
Potvrzená objektivní odpověď podle REiNS hodnocená BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95% CI ^c	(29; 55)	(38; 65)
Potvrzená kompletní odpověď, n (%)	0	0
Potvrzená parciální odpověď, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Délka odpovědi		
DoR ≥ 12 měsíců ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 měsíců ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Zkratky: CI: interval spolehlivosti; BICR: zaslepené nezávislé centrální hodnocení; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR: délka odpovědi

^a Potvrzená objektivní odpověď byla definována jako dvě po sobě jdoucí hodnocení parciální nebo kompletní odpovědi provedená BICR v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby.

^b Pacienti, kteří neměli žádné vyšetření MRI po zahájení léčby nebo neměli potvrzenou objektivní odpověď, byli považováni za pacienty bez odpovědi.

^c Získáno pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody.

^d Délka odpovědi (datum ukončení sběru údajů: červen 2024) byla hodnocena pomocí Kaplanovy-Meierovy metody.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ezmekly u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mirdametinibu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s NF1-PN a pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Absorpce

Po opakovaném perorálním podání dávky 2 mg/m² dvakrát denně byly geometrické průměry – geometrický variační koeficient (CV) v % C_{max} a AUC_{last} u dospělých pacientů s NF1-PN 188 ng/ml (52 %) a 431 ng × h/ml (43 %). Po perorálním podání dosahoval mirdametinib maximálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu (T_{max}) přibližně jednu hodinu po podání.

Vliv potravy

U zdravých dospělých osob po podání jednorázové dávky 20 mg vedlo souběžné podání mirdametinibu s jídlem s vysokým obsahem tuků a kalorií ke snížení $C_{\max}$ o 43 %, zatímco plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) se významně nezměnila (AUC_{inf} poklesla o 7 %). Čas k dosažení maximální koncentrace ($T_{\max}$) byl opožděn přibližně o 3 hodiny. Snížení $C_{\max}$ není považováno za klinicky významné kvůli absenci vlivu na celkovou expozici.

Distribuce

Po jednorázové perorální dávce 4 mg [¹⁴C] mirdametinibu u zdravých osob byl průměrný zdánlivý distribuční objem mirdametinibu 255 l. Vazba na lidské plazmatické proteiny je > 99 %. Mirdametinib se převážně váže na lidský sérový albumin (> 99 %). Vazba na α 1-kyselý glykoprotein (AAG) se pohybovala v rozmezí 17,2 % až 54,3 %. Poměr krev/plazma činil 0,61.

Biotransformace

Mirdametinib je rozsáhle metabolizován glukuronidací, hydrolýzou a oxidací prostřednictvím enzymů uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (CES), což vede ke vzniku metabolitů M22 (sekundární O-glukuronid) a M15 (metabolit karboxylové kyseliny), v uvedeném pořadí. Méně než 10 % se vylučuje v nezměněné formě.

Interakce

Vliv mirdametinibu na enzymy CYP450

In vitro mirdametinib, M15 a M22 neinhibují CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Mirdametinib a M22 neinhibují CYP2C8 ani CYP2C9. M15 je *in vitro* inhibitorem CYP2C8 a CYP2C9, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál inhibice nízký. *In vitro* mirdametinib neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdametinib je *in vitro* induktorem CYP3A4, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál indukce CYP3A4 nízký.

Vliv mirdametinibu na UDP-glukuronosyltransferázu (UGT)

In vitro mirdametinib neinhibuje při klinicky relevantních koncentracích izoformy UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani UGT2B15. *In vitro* M15 neinhiboval izoformy UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ani UGT2B17. M15 je *in vitro* inhibitorem UGT1A1, UGT1A9 a UGT2B7, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál inhibice nízký.

Vliv mirdametinibu na transportní proteiny pro léčiva

In vitro mirdametinib a M15 neinhibují transportéry BCRP (*breast cancer resistance protein*), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K.

In vitro M22 neinhibuje transportéry P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K. Na základě studií *in vitro* M22 inhibuje BCRP, OATP1B1 a OATP2B1, nicméně klinický význam těchto účinků nelze stanovit z důvodu nejistot týkajících se maximálních plazmatických koncentrací M22 a jeho vazby na proteiny.

Na základě *in vitro* studií je mirdametinib substrátem transportérů BCRP a P-gp a M15 je substrátem BCRP, avšak tyto interakce nejsou považovány za klinicky významné.

Eliminace

U zdravých dospělých osob bylo po podání jednorázové dávky 4 mg radioaktivně značeného mirdametinibu vyloučeno 68 % dávky močí (0,7 % nezměněné látky), zatímco 27 % bylo vyloučeno stolicí (8,7 % nezměněné látky v moči a stolicí). Průměrný terminální poločas je 28 hodin. Zdánlivá systémová clearance (Cl/F) činí 6,34 l/h.

Linearita

Expozice mirdametinibu, měřená pomocí $C_{\max}$ a AUC_{tau} , obecně narůstala úměrně dávce v rozmezí od 1 mg podávaného jednou denně nebo dvakrát denně až do 30 mg podávaných dvakrát denně. Lineární vztah mezi dávkou a expozicí byl potvrzen pomocí populační farmakokinetické analýzy v rozsahu dávek 1 mg až 20 mg mirdametinibu podávaného dvakrát denně. Průměrný akumulací poměr se pohyboval v rozmezí 1,1 až 1,9 napříč dávkami 1 až 30 mg.

Rovnovážné plazmatické koncentrace u pacientů s NF1-PN jsou dosaženy v průměru přibližně za 6 dnů po opakovaném podání.

Zvláštní skupiny pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk (2 až 86 let), pohlaví ani rasa (72 % bělochů, 11 % černošského nebo afroamerického původu a 12 % asijského původu) významný vliv na farmakokinetiku mirdametinibu.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nejsou dostupné žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin.

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (na základě hodnot clearance kreatininu) se účastnili klinických studií s mirdametinibem. Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin (odhadovaná na základě clearance kreatininu) nemá vliv na expozici mirdametinibu.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce jater. Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou poruchou funkce jater neprokázaly žádný klinicky významný vliv na expozici.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil u dětí je podobný jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita/Kancerogenita

Mirdametinib nebyl genotoxický v testu reverzní bakteriální mutace (Amesův test) ani v *in vitro* testu chromozomálních aberací v lidských lymfocytech, avšak výsledky nebyly v *in vivo* testu mikrojader a *in vivo* testu chromozomálních aberací u potkanů jednoznačné. Riziko genotoxicity u člověka při klinickém rozmezí expozice nelze vyloučit.

Mirdametinib nebyl kancerogenní u transgenních myší při dávce 5 mg/kg/den (3násobek expozice u člověka). Vzhledem k tomu, že riziko genotoxicity u člověka nelze při klinické expozici vyloučit a dvouletá studie kancerogenity u potkanů se prováděla při nižších expozicích, nelze vyloučit ani riziko kancerogenity.

Toxicita při opakovaném podání

Ve studiích toxicity při opakovaném perorálním podání po dobu až 3 měsíců u potkanů a psů byly hlavní toxické účinky související s inhibicí MEK pozorovány na kůži a v gastrointestinálním traktu při

dávkách nižších, než je expozice u člověka. Ve 3měsíční studii u potkanů s mirdametininem byly při dávkách přibližně odpovídajících expozici u člověka pozorovány dysplazie epifyzární růstové ploténky femuru, hypocelularita kostní dřeně v metafýze dlouhých kostí a zesílení kostních trámčů v metafýze dlouhých kostí. Samci potkanů byli na tyto účinky citlivější. Tyto kostní změny nebyly pozorovány u jiných druhů (psů, opic nebo myší). Reverzibilita dysplazie epifyzární růstové ploténky nebyla hodnocena. U potkanů byla ve studiích toxicity při opakovaném podání při dávkách pod klinickou expozicí pozorována systémová mineralizace a oční nálezy (zakalení rohovky a atrofie nebo ztenčení epitelu rohovky). Zvýšené hladiny jaterních enzymů (u potkanů) a hepatocelulární nekróza (u potkanů, myší a psů) byly pozorovány při expozicích podobných klinickým. Ve 2týdenní studii na opicích druhu makak bylo při expozicích >2,5násobku lidské expozice pozorováno toxické poškození žlučníku.

Účinky na centrální nervový systém byly pozorovány u psů ve 3měsíční studii při expozicích přibližně 1,5násobných oproti expozici u člověka; tyto účinky, včetně poruch rovnováhy a třesu, byly reverzibilní a neměly mikroskopický korelát.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii fertility samců a samic potkanů neměl mirdametinin při dávce až 1,0 mg/kg/den (přibližně odpovídající expozici u člověka při doporučené dávce na základě AUC) vliv na páření ani fertilitu obou pohlaví. Ve 3měsíční toxikologické studii s opakovanými dávkami u potkanů vedl mirdametinin ke snížení hmotnosti vaječníků a zvýšení počtu folikulárních cyst, spojených s poklesem počtu žlutých tělísek při dávkách $\geq 0,3$ mg/kg/den (0,5násobek expozice u člověka), a k hypocelularitě varlat a snížení hmotnosti nadvarlat při dávce 1 mg/kg/den (2,1násobek expozice u člověka).

V předběžných studiích embryofetální vývojové toxicity u březích potkanů a králíků vedlo perorální podání mirdametininu k postimplantačním ztrátám (časné a pozdní resorpce) a ke snížení tělesné hmotnosti plodů při expozicích nižších, než jsou expozice u člověka při doporučené dávce. V předběžné studii u potkanů byla u jednoho plodu pozorována malformace končetin při dávkách 3,6násobně vyšších, než je doporučená dávka pro člověka. Definitivní studie embryofetálního vývoje a prenatalního a postnatalního vývoje nebyly s mirdametininem provedeny.

Fototoxicita

Mirdametinin vykazoval nejednoznačné výsledky v *in vitro* testu fototoxicity na fibroblastech myší při koncentracích výrazně vyšších než klinické expozice a nebyl zjištěn v kůži ani očích potkanů, což naznačuje nízké riziko fototoxicity u pacientů užívajících mirdametinin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Magnesium-stearát (E 572)

Tobolka

Želatína (E 441)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Brilantní modř (E 133)

Potiskový inkoust

Hydroxid draselný (E 525)
Propylenglykol (E 1520)

Čištěná voda
Šelak (E 904)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

42 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE (polyethylen s vysokou hustotou) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním s hliníkovou fólií.

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v krabičce obsahující jednu lahvičku s 42 tobolekami.
Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v krabičce obsahující jednu lahvičku s 42 nebo 84 tobolekami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1950/003
EU/1/25/1950/004
EU/1/25/1950/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta.

Oválné, bílé až téměř bílé dispergovatelné tablety (přibližně 6 × 9 mm) s vyraženým písmenem „S“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ezmekly je indikován jako monoterapie k léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u dospělých a pediatrických pacientů s neurofibromatózou typu 1 (NF1) ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ezmekly má být zahájena lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou nádorů souvisejících s NF1.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Ezmekly je 2 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin) po dobu prvních 21 dnů každého 28denního cyklu. Maximální dávka přípravku je 4 mg dvakrát denně (viz tabulka 1).

Přípravek Ezmekly je dostupný také ve formě tvrdých tobolek. Použití dispergovatelných tablet se doporučuje u pacientů ve věku od 2 do 6 let a u dospělých, kteří nejsou schopni polykat tobolky vcelku. Doporučené dávkování u pacientů s BSA menším než 0,40 m² nebylo stanoveno.

Tabulka 1 Doporučené dávkování podle plochy povrchu těla

Plocha povrchu těla (BSA)	Doporučená dávka
0,40 až 0,69 m ²	1 mg dvakrát denně
0,70 až 1,04 m ²	2 mg dvakrát denně
1,05 až 1,49 m ²	3 mg dvakrát denně
≥ 1,50 m ²	4 mg dvakrát denně

Délka léčby

Léčba přípravkem Ezmekly má pokračovat do doby progresu PN nebo do výskytu nepříjemné toxicity.

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky přípravku Ezmekly se nemá podávat náhradní dávka. Pacient má pokračovat následující plánovanou dávkou.

Zvracení

Pokud dojde ke zvracení po podání přípravku Ezmekly, nemá být podána náhradní dávka. Pacient má pokračovat následující plánovanou dávkou. Případy zvracení mají být klinicky řešeny dle potřeby, včetně použití antiemetik.

Úprava dávkování

V závislosti na individuální snášenlivosti a bezpečnosti může být nutné podávání přípravku Ezmekly dočasně přerušit, snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz body 4.4 a 4.8). Doporučené redukce dávkování jsou uvedeny v tabulce 2. U pacientů, kteří nejsou schopni přípravek Ezmekly tolerovat ani po jednom snížení dávky, má být léčba trvale ukončena.

Tabulka 2 Doporučené snížení dávkování

Plocha povrchu těla (BSA)	Snížená dávka	
	Ranní dávka	Večerní dávka
0,40 až 0,69 m ²	1 mg jednou denně	
0,70 až 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 až 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Léčba pacientů na základě výskytu nežádoucích účinků spojených s tímto léčivým přípravkem je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování přípravku Ezmekly při výskytu nežádoucích účinků

Závažnost nežádoucího účinku ^a	Doporučená úprava dávkování přípravku Ezmekly
Toxické poškození očí (viz body 4.4 a 4.8)	
Stupeň ≤ 2	Pokračovat v léčbě. Zvážit oftalmologické vyšetření každé 2 až 4 týdny do zlepšení.
Stupeň ≥ 3	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokud dojde k úpravě do ≤14 dnů, pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2). Pokud zlepšení nastane až po >14 dnech, zvážit ukončení léčby.
Asymptomatické odchlípení pigmentového epitelu sítnice (retinal pigment epithelium detachment, RPED) jakéhokoli stupně	Pokračovat v léčbě. Oftalmologické vyšetření má být prováděno každé 3 týdny až do odeznění obtíží.
Symptomatické RPED	Přerušit léčbu do odeznění příznaků. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Okluze retinální žíly (retinal vein occlusion, RVO)	Trvale ukončit léčbu.
Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF) (viz body 4.4 a 4.8)	
Asymptomatický, absolutní pokles LVEF o méně než 20 % oproti výchozí hodnotě a hodnota je vyšší než dolní hranice normy	Pokračovat v léčbě.
Asymptomatický, absolutní pokles LVEF o 10 % a více oproti výchozí hodnotě a hodnota je nižší než dolní hranice normy	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).

Závažnost nežádoucího účinku^a	Doporučená úprava dávkování přípravku Ezmekly
Jakýkoli absolutní pokles LVEF o 20 % a více oproti výchozí hodnotě	Trvale ukončit léčbu.
Toxické poškození kůže (viz body 4.4 a 4.8)	
Akneiformní nebo neakneiformní dermatitida stupně 1 nebo 2	Pokračovat v léčbě.
Netolerovaná dermatitida stupně 2 nebo 3 (akneiformní i neakneiformní)	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Dermatida stupně 3 nebo 4 (akneiformní i neakneiformní)	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Ostatní nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	
Netolerovaný stupeň 2 nebo 3	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2).
Stupeň 4	Přerušit léčbu do zlepšení. Pokračovat se sníženou dávkou (viz tabulka 2). Zvážit ukončení léčby.

^a terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE v5)

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není doporučená úprava dávkování. Klinické údaje u těchto pacientů jsou omezené (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin neuvažuje o úpravě dávkování. Přípravek Ezmekly nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15$ až < 30 ml/min) ani u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, a proto nelze podat žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy se neuvažuje o úpravě dávkování u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ horní hranice normálních hodnot (ULN) až $1,5 \times$ ULN nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN). Přípravek Ezmekly nebyl studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, a proto nelze podat žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ezmekly u dětí do 2 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ezmekly je určen k perorálnímu podání.

Dispergovatelné tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Dispergovatelné tablety přípravku Ezmekly lze spolknout celé, nebo pokud není možné je podat vcelku, mohou být před perorálním podáním dispergovány ve vodě v dávkovacím kelímku. Perorální suspenze přípravku Ezmekly může být podána také prostřednictvím enterální výživové sondy. Pokyny k přípravě a podání perorální suspenze jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek Ezmekly je dostupný také ve formě tobolek. Použití dispergovatelných tablet se doporučuje u pacientů ve věku od 2 do 6 let a u dospělých, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Toxické poškození oka

Pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli nové poruchy zraku. V klinických studiích byly u dospělých pacientů léčených přípravkem Ezmekly často hlášeny okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) (viz bod 4.8).

Komplexní oftalmologické vyšetření je nezbytné u dětí, dospívajících i dospělých před zahájením léčby, v pravidelných intervalech během léčby a kdykoli pacient hlásí nové nebo zhoršující se zrakové změny, například rozmazané vidění. V případě očních nežádoucích účinků má být léčba mirdametinibem přerušena a následně buď snížena dávka, nebo léčba trvale ukončena v závislosti na závažnosti reakce. Pokud je diagnostikována RVO, léčba mirdametinibem má být trvale ukončena. Pokud je diagnostikováno symptomatické RPED, léčba mirdametinibem má být přerušena až do odeznění příznaků a po jejím obnovení má být dávka snížena. U pacientů s diagnózou RPED bez snížení zrakové ostrosti může léčba pokračovat, ale oftalmologické vyšetření má být prováděno každé 3 týdny až do odeznění (viz bod 4.2).

Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF)

Asymptomatické snížení LVEF o ≥ 10 % oproti výchozím hodnotám bylo zaznamenáno u 16 % dospělých a 27 % pediatrických pacientů ve studii ReNeu. Všechny případy snížení LVEF u dospělých i pediatrických pacientů ve studiích byly asymptomatické (viz bod 4.8).

Pacienti s anamnézou snížené LVEF nebo s výchozí ejekční frakcí pod dolní hranicí normálních hodnot podle příslušného zdravotnického zařízení nebyli studováni. LVEF má být hodnocena echokardiograficky před zahájením léčby kvůli stanovení výchozích hodnot, poté každé 3 měsíce během prvního roku a dále dle klinické potřeby. Před zahájením léčby má mít ejekční frakce pacienta hodnotu nad dolní hranicí normálních hodnot zařízení.

Snížená LVEF může být zvládnuta přerušením léčby, snížením dávky nebo trvalým ukončením léčby (viz bod 4.2).

Toxické poškození kůže

Ve studii ReNeu byly hlášeny kožní nežádoucí účinky, včetně vyrážky (akneiformní a neakneiformní dermatitida), suché kůže, pruritu, ekzému a změn vlasů (viz bod 4.8).

Pacienti mají kontaktovat svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich objeví kožní reakce. Při prvních známkách toxického poškození kůže má být zahájena podpůrná péče, např. použití změkčujících krémů. Léčba mirdametinibem má být přerušena, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena podle závažnosti reakce (viz bod 4.2).

Riziko kancerogenity

Potenciální riziko kancerogenity u člověka nelze při klinickém rozmezí expozice vyloučit (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a mužů

Mirdametinib se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz body 4.5 a 4.6). Pacienti (ženy i muži) s reprodukčním potenciálem mají být poučeni o nutnosti účinné antikoncepce.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí (viz bod 5.2).

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirdametinibu

Studie *in vitro* prokázaly, že mirdametinib je metabolizován více enzymy uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) a karboxylesterázami (CES). Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající vliv silných induktorů a inhibitorů těchto enzymů. Z tohoto důvodu je třeba postupovat opatrně při současném podávání mirdametinibu s léčivými přípravky, které jsou známými induktory nebo inhibitory těchto enzymů: probenecid, diklofenak (inhibitory UGT), rifampicin (induktor UGT) (viz bod 5.2).

Účinky mirdametinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Hormonální antikoncepce

Účinek mirdametinibu na expozici systémově působící hormonální antikoncepce nebyl hodnocen. Proto ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci má být doporučeno, aby používaly doplňkové bariérové metody (viz bod 4.6).

Účinky látek snižujících žaludeční kyselinu na mirdametinib

Kombinace mirdametinibu s inhibitory protonové pumpy, antacidy nebo antagonisty H₂-receptorů se nepředpokládá jako klinicky významná, protože mirdametinib nevykazuje pH-dependentní disoluci. Přípravek Ezmekly může být podáván současně s přípravky ovlivňujícími žaludeční pH (např. inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů) bez omezení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku musí být informovány, že přípravek Ezmekly může poškodit plod, a mají se vyhnout otěhotnění během léčby přípravkem Ezmekly. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provedení těhotenského testu. Ženám a mužům (s reprodukčním potenciálem) má být doporučeno, aby používali účinnou antikoncepci během léčby a po poslední dávce po dobu 6 měsíců u žen a 3 měsíců u mužů. Vzhledem k tomu, že vliv mirdametinibu na expozici systémově působící hormonální antikoncepce nebyl hodnocen, mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu.

Těhotenství

Existují omezené údaje o použití mirdametinibu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Ezmekly nemá být používán během těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Pokud pacientka nebo partnerka pacienta léčeného přípravkem Ezmekly otěhotní, je třeba ji informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje, zda se mirdametininib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, a proto se kojení má během léčby přípravkem Ezmekly přerušit a nemá být obnoveno po dobu 1 týdne od podání poslední dávky.

Fertilita

Na základě studií u zvířat může přípravek Ezmekly narušovat fertilitu u mužů i žen s reprodukčním potenciálem. Reverzibilita účinků na reprodukční orgány u zvířat není známa (viz bod 5.3). Údaje o vlivu mirdametininibu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ezmekly může mít středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby mirdametininibem byla hlášena únava a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky objeví, musí být opatrní při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dospělých pacientů s NF1 byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně závažnosti akneiformní dermatitida (83 %), průjem (55 %), nauzea (55 %), zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (47 %), muskuloskeletální bolest (41 %), zvracení (37 %) a únava (36 %). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u více než 1 dospělého pacienta byly: akneiformní dermatitida, průjem, nauzea, vyrážka a zvracení. Mezi závažné nežádoucí účinky patřily: bolest břicha (3 %), muskuloskeletální bolest (1,3 %) a okluze retinální žíly (1,3 %).

V souboru pediatrických pacientů s NF1 byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně závažnosti zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (59 %), průjem (53 %), akneiformní dermatitida (43 %), muskuloskeletální bolest (41 %), bolest břicha (40 %), zvracení (40 %) a bolest hlavy (36 %). Hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla muskuloskeletální bolest (1,7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil mirdametininibu byl stanoven na základě hodnocení kombinované bezpečnosti složené ze 75 dospělých a 58 pediatrických pacientů, kteří dostávali dávku 2 mg/m² dvakrát denně během prvních 21 dnů každého 28denního cyklu. Tato souhrnná populace zahrnovala 114 pacientů (58 dospělých, 56 pediatrických) ze studie ReNeu (pivovní soubor dat) a 19 pacientů (17 dospělých, 2 pediatrické pacienty) ze studie NF-106.

V souhrnné dospělé populaci (n = 75) byl medián celková doba léčby mirdametininibem 18,7 měsíce (rozmezí: 0,4 až 45,6 měsíce).

V souhrnné pediatrické populaci (n = 58, včetně 32 pacientů ve věku od 2 do 11 let) byl medián celková doba léčby 21,9 měsíce (rozmezí: 1,6 až 40,1 měsíce).

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky identifikované v populaci pro hodnocení bezpečnosti.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence a dále podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/1\,000$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené v populaci pro hodnocení bezpečnosti

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Dospělá populace (n = 75)		Pediatrická populace (n = 58)	
		Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3	Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3
Infekce a infestace	Paronychie	Časté (3 %)	-	Velmi časté (33 %)	-
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté (16 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (36 %)	Časté (2 %)
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Časté (9 %)	-	Časté (7 %)	-
	Okluze retinální žíly	Časté (3 %)	Časté (1 %)	-	-
	RPED (odchlípení pigmentového epitelu sítnice)	Časté (1 %)	-	-	-
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté (55 %)	-	Velmi časté (53 %)	Časté (5 %)
	Nauzea	Velmi časté (55 %)	-	Velmi časté (29 %)	-
	Zvracení	Velmi časté (37 %)	-	Velmi časté (40 %)	-
	Bolest břicha ^a	Velmi časté (20 %)	Časté (4 %)	Velmi časté (40 %)	Časté (3 %)
	Zácpa	Velmi časté (19 %)	-	Velmi časté (10 %)	-
	Sucho v ústech	Časté (7 %)	-	-	-
	Stomatitida ^b	Časté (5 %)	-	Velmi časté (19 %)	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akneiformní dermatitida	Velmi časté (83 %)	Časté (7 %)	Velmi časté (43 %)	Časté (2 %)
	Vyrážka ^c	Velmi časté (17 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (33 %)	Časté (2 %)
	Suchá kůže	Velmi časté (13 %)	-	Velmi časté (17 %)	-
	Alopecie	Velmi časté (12 %)	-	Velmi časté (14 %)	-
	Pruritus	Velmi časté (13 %)	-	Velmi časté (12 %)	-
	Ekzém	Časté (3 %)	-	Velmi časté (14 %)	-
	Změna barvy vlasů	Časté (1 %)	-	Velmi časté (12 %)	-
	Změna textury vlasů	Časté (1 %)	-	Časté (5 %)	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest ^d	Velmi časté (41 %)	Časté (7 %)	Velmi časté (41 %)	Časté (2 %)

Třídy orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Dospělá populace (n = 75)		Pediatrická populace (n = 58)	
		Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3	Celková četnost (všechny stupně CTCAE)	CTCAE stupeň ≥ 3
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté (36 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (12 %)	-
	Periferní edém ^e	Velmi časté (12 %)	-	Časté (5 %)	-
Vyšetření	Zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi	Velmi časté (47 %)	Časté (3 %)	Velmi časté (59 %)	Časté (5 %)
	Zvýšení AST	Velmi časté (16 %)	-	Časté (9 %)	-
	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Velmi časté (14 %)	-	Velmi časté (24 %)	-
	Snížení ejekční frakce	Velmi časté (12 %)	-	Velmi časté (26 %)	Časté (2 %)
	Snížení počtu neutrofilů	Časté (8 %)	Časté (1 %)	Velmi časté (30 %)	Velmi časté (11 %)
	Snížení počtu leukocytů	Časté (7 %)	-	Velmi časté (39 %)	-
	Zvýšení ALT	Časté (7 %)	-	Velmi časté (21 %)	-

^a Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest v horní části břicha.

^b Stomatitida zahrnuje stomatitidu, vředy v ústech, aftózní vředy.

^c Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, exfoliativní vyrážku, papuly, makulární vyrážku, svědivou vyrážku.

^d Muskuloskeletální bolest zahrnuje muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest krční páteře, nekardiální bolest na hrudi, artralgie, bolest kostí.

^e Periferní edém zahrnuje periferní edém, periferní otok.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Toxické poškození oka

Ve studii ReNeu byla u 3 % dospělých pacientů pozorována okluze retinální žíly (RVO), včetně RVO stupně 3 u 1,7 % pacientů, což vedlo k trvalému ukončení léčby. Asymptomatické odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) stupně 1 se vyskytlo u 1,7 % pacientů a bylo zvládnuto bez úpravy dávkování. Rozmazané vidění bylo hlášeno u 12 % dospělých pacientů. Medián doby do prvního výskytu oční toxicity u dospělých činil 147 dní. Medián doby do odeznění činil 267 dní. U těchto dospělých pacientů uvedlo 38 % vymizení oční toxicity, zatímco 25 % uvedlo vymizení příhod s následky.

Rozmazané vidění bylo hlášeno u 7 % pediatrických pacientů. Medián doby do prvního výskytu rozmazaného vidění činil u pediatrických pacientů 161 dní. Medián doby do odeznění činil 29 dní. U všech pediatrických pacientů došlo k vymizení příhod rozmazaného vidění (viz body 4.2 a 4.4).

Snížená ejekční frakce levé komory (LVEF)

Ve studii ReNeu bylo asymptomatické snížení LVEF hlášeno u 16 % dospělých pacientů. U jednoho z těchto pacientů byla zaznamenána LVEF < 50 %, což vedlo k ukončení léčby, po němž došlo k návratu hodnot na normální úroveň. U zbývajících dospělých pacientů se sníženou LVEF bylo u pěti

případů léčba dočasně přerušena a u jednoho pacienta byla dávka snížena. Medián doby do prvního výskytu snížené LVEF u dospělých činil 70 dní. U 89 % dospělých pacientů došlo k úpravě snížené LVEF.

Ve studii ReNeu bylo asymptomatické snížení LVEF hlášeno u 27 % pediatrických pacientů. U jednoho pacienta byla zaznamenána LVEF < 50 %, přičemž bez úpravy dávky došlo k návratu na normální hodnoty. U jednoho pacienta došlo ke snížení LVEF stupně 3, které se spontánně upravilo bez úpravy dávky, a u jednoho pacienta se snížením LVEF stupně 2 byla léčba přerušena. U zbývajících 12 pacientů byla příhoda snížené LVEF stupně 2 a v reakci na ni nebyla provedena žádná úprava léčby. Medián doby do prvního výskytu snížené LVEF u pediatrických pacientů činil 132 dní. U 67 % pediatrických pacientů došlo ke zlepšení příhod snížené LVEF (viz body 4.2 a 4.4).

Toxické poškození kůže

Ve studii ReNeu se akneiformní dermatitida a neakneiformní vyrážky vyskytly u 90 % dospělých pacientů. Akneiformní dermatitida stupně 3 a jiné vyrážky stupně 3 byly hlášeny u 9 %, resp. 1,7 % dospělých pacientů. Vyrážky vedly k přerušení léčby u 10 % dospělých a ke snížení dávky u dalších 10 %. Medián doby do prvního výskytu vyrážek činil u dospělých pacientů 9 dní. Medián doby do odeznění činil 115 dní. U těchto pacientů uvedlo 33 (64 %) odeznění vyrážek, 3 (6 %) odeznění s následky a 8 (15 %) uvádělo, že vyrážky ustupují.

Ve studii ReNeu se akneiformní dermatitida a neakneiformní vyrážky vyskytly u 70 % pediatrických pacientů. Akneiformní dermatitida stupně 3 a neakneiformní vyrážky stupně 3 byly hlášeny u 1,8 %, resp. 1,8 % pacientů. Vyrážky vedly k přerušení léčby u 4 % pediatrických pacientů a ke snížení dávky u 4 % pediatrických pacientů. Akneiformní dermatitida se vyskytovala častěji u pacientů ve věku 12 až 17 let, zatímco ostatní vyrážky se vyskytovaly častěji u pacientů ve věku 2 až 11 let. Medián doby do prvního výskytu vyrážek u pediatrických pacientů činil 15 dní. Medián doby do odeznění činil 155 dní. U těchto pediatrických pacientů uvedlo 27 (69 %) odeznění vyrážek a 3 (8 %) uváděli, že vyrážky ustupují (viz body 4.2 a 4.4).

Muskuloskeletální bolest

Ve studii ReNeu byla muskuloskeletální bolest (včetně muskuloskeletální bolesti, myalgie, bolesti končetin, bolesti zad, muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolesti krční páteře, nekardiální bolesti na hrudi, artralgie a bolesti kostí) hlášena u 41 % dospělých a u 41 % pediatrických pacientů. Současné podávané léky k léčbě muskuloskeletální bolesti zahrnovaly nesteroidní protizánětlivé přípravky, neopioidní analgetika a glukokortikoidy. Muskuloskeletální bolest je třeba léčit dle klinické potřeby.

Zvýšení hodnot AST a ALT

Ve studii ReNeu byly laboratorní odchylky zvýšení ALT zaznamenány u 9 % dospělých a 21 % pediatrických pacientů. Laboratorní odchylky zvýšení AST byly zaznamenány u 18 % dospělých a 9 % pediatrických pacientů. Všechny případy byly lehké až středně těžké, bez hlášení příhod stupně 3. Zvýšení ALT a AST nevedlo k přerušení léčby, snížení dávky ani k ukončení léčby. Zvyšování ALT a AST je třeba sledovat a řešit podle klinických potřeb.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování neexistuje specifická léčba. V případě předávkování je nutné pečlivě sledovat pacienta z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků a dle potřeby zahájit podpůrnou léčbu včetně vhodného monitorování. Dialýza není při léčbě předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK),
ATC kód: L01EE05

Mechanismus účinku

Mirdametinib je selektivní, nekompetitivní inhibitor mitogenem aktivovaných proteinkináz 1 a 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokuje aktivitu MEK a kaskádu RAS – RAF – MEK (*the rat sarcoma (RAS)-rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)-MEK pathway*). Inhibice MEK tak blokuje proliferaci a přežívání nádorových buněk, u nichž je aktivována kaskáda RAF–MEK–extracelulární signál regulovaná kináza (ERK).

Klinická účinnost

Účinnost mirdametinibu byla hodnocena u 114 pacientů ve studii ReNeu, multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 u pacientů ve věku ≥ 2 let se symptomatickým neoperovatelným NF1-PN, který způsobuje významnou morbiditu. Neoperovatelný PN byl definován jako nádor, který nelze zcela chirurgicky odstranit bez rizika závažné morbidity z důvodu obklopení nebo blízkosti životně důležitých struktur, invazivnímu charakteru nebo vysoké vaskularizaci nádoru. Pacienti dostávali přípravek Ezmekly v dávce 2 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu prvních 21 dnů každého 28denního cyklu až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Celkem 58 dospělých pacientů dostávalo přípravek Ezmekly. Medián věku byl 34,5 roku (rozmezí 18 až 69 let); 85 % byli běloši, 64 % ženy a 3,4 % bylo starších než 65 let. Přibližně polovina pacientů (53 %) měla při vstupu do studie progredující PN, u 48 % byl nádor lokalizován v oblasti hlavy a krku a 69 % pacientů podstoupilo předchozí chirurgický zákrok. Všichni pacienti vykazovali významnou morbiditu. Nejčastěji hlášenými typy morbidity byly bolest (90 %), znetvoření nebo výrazná deformita (52 %) a porucha motoriky (40 %).

Celkem 56 pediatrických pacientů dostávalo přípravek Ezmekly; 57 % bylo ve věku 2 až 11 let a 43 % ve věku 12 až 17 let. Medián věku byl 10,0 let (rozmezí 2 až 17 let); 66 % byli běloši a 54 % byli dívky. U poloviny pacientů (50 %) byla lokalizace nádoru v oblasti hlavy a krku, většina pacientů (63 %) měla při vstupu do studie progredující PN a 36 % podstoupilo předchozí chirurgický zákrok. Většina pacientů (96 %) vykazovala významnou morbiditu. Nejčastěji hlášenými typy morbidity byly bolest (70 %), znetvoření nebo výrazná deformita (50 %) a porucha motoriky (27 %).

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byla potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR), definovaná jako procento pacientů s kompletní odpovědí (vymizení cílového PN) nebo potvrzenou parciální odpovědí ($\geq 20\%$ snížení objemu PN potvrzené při po sobě jdoucích hodnoceních přibližně každé čtyři cykly v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby). Stav odpovědi nádoru byl hodnocen zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) přibližně každé čtyři cykly pomocí volumetrické analýzy magnetickou rezonancí (MRI). Objektivní odpověď byla hodnocena podle kritérií REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*), s dvěma po sobě jdoucími hodnoceními parciální nebo kompletní odpovědi provedenými BICR v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby.

Sekundárním cílem hodnocení účinnosti bylo stanovení délky odpovědi u pacientů, kteří dosáhli potvrzené objektivní odpovědi.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5. Medián doby do nástupu odpovědi činil 7,8 měsíce (rozmezí: 4,0 až 19,0 měsíce) u dospělých a 7,9 měsíce (rozmezí: 4,1 až 18,8 měsíce) u pediatrických pacientů. Medián délky odpovědi nebyl dosažen v žádné z kohort.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ve studii ReNeu

	Dospělá populace (n = 58)	Pediatrická populace (n = 56)
Potvrzená objektivní odpověď podle REiNS hodnocená BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95% CI ^c	(29; 55)	(38; 65)
Potvrzená kompletní odpověď, n (%)	0	0
Potvrzená parciální odpověď, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Délka odpovědi		
DoR ≥ 12 měsíců ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 měsíců ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Zkratky: CI: interval spolehlivosti; BICR: zaslepené nezávislé centrální hodnocení; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR: délka odpovědi

^a Potvrzená objektivní odpověď byla definována jako dvě po sobě jdoucí hodnocení parciální nebo kompletní odpovědi provedená BICR v intervalu 2–6 měsíců během 24 cyklů léčby.

^b Pacienti, kteří neměli žádné vyšetření MRI po zahájení léčby nebo neměli potvrzenou objektivní odpověď, byli považováni za pacienty bez odpovědi.

^c Získáno pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody.

^d Délka odpovědi (datum ukončení sběru údajů: červen 2024) byla hodnocena pomocí Kaplanovy-Meierovy metody.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ezmekly u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mirdametinibu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s NF1-PN a pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Absorpce

Po opakovaném perorálním podání dávky 2 mg/m² dvakrát denně byly geometrické průměry – geometrický variační koeficient (CV) v % C_{max} a AUC_{last} u dospělých pacientů s NF1-PN 188 ng/ml (52 %) a 431 ng × h/ml (43 %). Po perorálním podání dosahoval mirdametinib maximálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu (T_{max}) přibližně jednu hodinu po podání.

Vliv potravy

U zdravých dospělých osob po podání jednorázové dávky 20 mg vedlo souběžné podání mirdametinibu s jídlem s vysokým obsahem tuků a kalorií ke snížení C_{max} o 43 %, zatímco plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) se významně nezměnila (AUC_{inf} poklesla o 7 %). Čas k dosažení maximální koncentrace (T_{max}) byl opožděn přibližně o 3 hodiny. Snížení C_{max} není považováno za klinicky významné kvůli absenci vlivu na celkovou expozici.

Distribuce

Po jednorázové perorální dávce 4 mg [¹⁴C] mirdametinibu u zdravých osob byl průměrný zdánlivý distribuční objem mirdametinibu 255 l. Vazba na lidské plazmatické proteiny je > 99 %. Mirdametinib

se převážně váže na lidský sérový albumin (> 99 %). Vazba na α 1-kyselý glykoprotein (AAG) se pohybovala v rozmezí 17,2 % až 54,3 %. Poměr krev/plazma činil 0,61.

Biotransformace

Mirdametinib je rozsáhle metabolizován glukuronidací, hydrolýzou a oxidací prostřednictvím enzymů uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (CES), což vede ke vzniku metabolitů M22 (sekundární O-glukuronid) a M15 (metabolit karboxylové kyseliny), v uvedeném pořadí. Méně než 10 % se vylučuje v nezměněné formě.

Interakce

Vliv mirdametinibu na enzymy CYP450

In vitro mirdametinib, M15 a M22 neinhibují CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Mirdametinib a M22 neinhibují CYP2C8 ani CYP2C9. M15 je *in vitro* inhibitorem CYP2C8 a CYP2C9, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál inhibice nízký. *In vitro* mirdametinib neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdametinib je *in vitro* induktorem CYP3A4, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál indukce CYP3A4 nízký.

Vliv mirdametinibu na UDP-glukuronosyltransferázu (UGT)

In vitro mirdametinib neinhibuje při klinicky relevantních koncentracích izoformy UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani UGT2B15. *In vitro* M15 neinhiboval izoformy UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ani UGT2B17. M15 je *in vitro* inhibitorem UGT1A1, UGT1A9 a UGT2B7, nicméně při klinicky relevantních koncentracích je potenciál inhibice nízký.

Vliv mirdametinibu na transportní proteiny pro léčiva

In vitro mirdametinib a M15 neinhibují transportéry BCRP (*breast cancer resistance protein*), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K.

In vitro M22 neinhibuje transportéry P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K. Na základě studií *in vitro* M22 inhibuje BCRP, OATP1B1 a OATP2B1, nicméně klinický význam těchto účinků nelze stanovit z důvodu nejistot týkajících se maximálních plazmatických koncentrací M22 a jeho vazby na proteiny.

Na základě *in vitro* studií je mirdametinib substrátem transportérů BCRP a P-gp a M15 je substrátem BCRP, avšak tyto interakce nejsou považovány za klinicky významné.

Eliminace

U zdravých dospělých osob bylo po podání jednorázové dávky 4 mg radioaktivně značeného mirdametinibu vyloučeno 68 % dávky močí (0,7 % nezměněné látky), zatímco 27 % bylo vyloučeno stolicí (8,7 % nezměněné látky v moči a stolicí). Průměrný terminální poločas je 28 hodin. Zdánlivá systémová clearance (Cl/F) činí 6,34 l/h.

Linearita

Expozice mirdametinibu, měřená pomocí $C_{\max}$ a AUC_{τ} , obecně narůstala úměrně dávce v rozmezí od 1 mg podávaného jednou denně nebo dvakrát denně až do 30 mg podávaných dvakrát denně. Lineární vztah mezi dávkou a expozicí byl potvrzen pomocí populační farmakokinetické analýzy v rozsahu dávek 1 mg až 20 mg mirdametinibu podávaného dvakrát denně. Průměrný akumulací poměr se pohyboval v rozmezí 1,1 až 1,9 napříč dávkami 1 až 30 mg.

Rovnovážné plazmatické koncentrace u pacientů s NF1-PN jsou dosaženy v průměru přibližně za 6 dnů po opakovaném podání.

Zvláštní skupiny pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk (2 až 86 let), pohlaví ani rasa (72 % bělochů, 11 % černošského nebo afroamerického původu a 12 % asijského původu) významný vliv na farmakokinetiku mirdametinibu.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nejsou dostupné žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin .

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (na základě hodnot clearance kreatininu) se účastnili klinických studií s mirdametinibem. Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin (odhadovaná na základě clearance kreatininu) nemá vliv na expozici mirdametinibu.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce jater. Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou poruchou funkce jater neprokázaly žádný klinicky významný vliv na expozici.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil u dětí je podobný jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxicita/Kancerogenita

Mirdametinib nebyl genotoxický v testu reverzní bakteriální mutace (Amesův test) ani v *in vitro* testu chromozomálních aberací v lidských lymfocytech, avšak výsledky nebyly v *in vivo* testu mikrojader a *in vivo* testu chromozomálních aberací u potkanů jednoznačné. Riziko genotoxicity u člověka při klinickém rozmezí expozice nelze vyloučit.

Mirdametinib nebyl kancerogenní u transgenních myší při dávce 5 mg/kg/den (3násobek expozice u člověka). Vzhledem k tomu, že riziko genotoxicity u člověka nelze při klinické expozici vyloučit a dvouletá studie kancerogenity u potkanů se prováděla při nižších expozicích, nelze vyloučit ani riziko kancerogenity.

Toxicita při opakovaném podání

Ve studiích toxicity při opakovaném perorálním podání po dobu až 3 měsíců u potkanů a psů byly hlavní toxické účinky související s inhibicí MEK pozorovány na kůži a v gastrointestinálním traktu při dávkách nižších než je expozice u člověka. Ve 3měsíční studii u potkanů s mirdametinibem byly při dávkách přibližně odpovídajících expozici u člověka pozorovány dysplazie epifyzární růstové ploténky femuru, hypocelularita kostní dřeně v metafýze dlouhých kostí a zesílení kostních trámců v metafýze dlouhých kostí. Samci potkanů byli na tyto účinky citlivější. Tyto kostní změny nebyly pozorovány u jiných druhů (psů, opic nebo myší). Reverzibilita dysplazie epifyzární růstové ploténky nebyla hodnocena. U potkanů byla ve studiích toxicity při opakovaném podání při dávkách pod klinickou expozicí pozorována systémová mineralizace a oční nálezy (zakalení rohovky a atrofie nebo ztenčení epitelu rohovky). Zvýšené hladiny jaterních enzymů (u potkanů) a hepatocelulární nekróza (u potkanů, myší a psů) byly pozorovány při expozicích podobných klinickým. Ve 2týdenní studii na opicích druhu makak bylo při expozicích >2,5násobku lidské expozice pozorováno toxické poškození žlučníku.

Účinky na centrální nervový systém byly pozorovány u psů ve 3měsíční studii při expozicích přibližně 1,5násobných oproti expozici u člověka; tyto účinky, včetně poruch rovnováhy a třesu, byly reverzibilní a neměly mikroskopický korelát.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii fertility samců a samic potkanů neměl mirdametinib při dávce až 1,0 mg/kg/den (přibližně odpovídající expozici u člověka při doporučené dávce na základě AUC) vliv na páření ani fertilitu obou pohlaví. Ve 3měsíční toxikologické studii s opakovanými dávkami u potkanů vedl mirdametinib ke snížení hmotnosti vaječníků a zvýšení počtu folikulárních cyst, spojených s poklesem počtu žlutých tělísek při dávkách $\geq 0,3$ mg/kg/den (0,5násobek expozice u člověka), a k hypocelularitě varlat a snížení hmotnosti nadvarlat při dávce 1 mg/kg/den (2,1násobek expozice u člověka).

V předběžných studiích embryofetální vývojové toxicity u březích potkanů a králíků vedlo perorální podání mirdametinibu k postimplantačním ztrátám (časné a pozdní resorpce) a ke snížení tělesné hmotnosti plodů při expozicích nižších, než jsou expozice u člověka při doporučené dávce. V předběžné studii u potkanů byla u jednoho plodu pozorována malformace končetin při dávkách 3,6násobně vyšších, než je doporučená dávka pro člověka. Definitivní studie embryofetálního vývoje a prenatalního a postnatalního vývoje nebyly s mirdametinibem provedeny.

Fototoxicita

Mirdametinib vykazoval nejednoznačné výsledky v *in vitro* testu fototoxicity na fibroblastech myši při koncentracích výrazně vyšších než klinické expozice a nebyl zjištěn v kůži ani očích potkanů, což naznačuje nízké riziko fototoxicity u pacientů užívajících mirdametinib.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Sukralóza (E 955)
Magnesium-stearát (E 572)

Aroma vinných hroznů

Tekutá glukóza usušená rozprašením
Přírodní aroma
Modifikovaný kukuřičný škrob (E 1422)
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Šest hodin po dispergování tablet ve vodě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE (polyetylen s vysokou hustotou) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním s hliníkovou fólií. Lahvičky obsahují bavlněný tampon.

Krabička obsahuje jednu lahvičku s 42 nebo 84 dispergovatelnými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Příprava perorální suspenze

Pacienti musí být instruováni, aby předepsaný počet dispergovatelných tablet úplně dispergovali v malém množství pitné vody (asi 5 až 10 ml) v dávkovacím kelímku, pokud se dávkuje jako perorální suspenze. Tekutinu je třeba jemně zamíchat, dokud nezůstanou žádné hrudky, a poté podat perorálně. Alternativně lze tekutinu nabrat do perorální stříkačky a podat.

Podání perorální suspenze z dávkovacího kelímku

Po polknutí suspenze z dávkovacího kelímku nebo perorální stříkačky musí být kelímek (nebo stříkačka) propláchnut dalším malým množstvím pitné vody (asi 5 až 10 ml) a obsah podán, aby byla zajištěna plná dávka. Dávka má být připravena pouze s použitím vody.

Podání perorální suspenze enterální výživovou sondou

V případě podání pomocí enterální výživové sondy má zdravotnický pracovník zvolit vhodnou komerčně dostupnou žaludeční nebo nazogastriickou sondu (o velikosti 8 French nebo větší). Enterální výživové sondy z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretanu (PUR) se ukázaly jako kompatibilní s perorální suspenzí. Perorální suspenze má být po rozpuštění v 5-10 ml vody, jak je popsáno výše, nasáta do stříkačky a injikována do enterální výživové sondy se stříkačkou umístěnou horizontálně. Po podání perorální suspenze je třeba natáhnout do stříkačky další 5-10 ml vody a protlačit ji výživovou sondou, aby se zajistilo podání všech zbytků přípravku pacientovi.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1950/001
EU/1/25/1950/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock DI3 WC83,
Irsko

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Německo

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti mirdametinibu při léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u pediatrických a dospělých pacientů s neurofibromatózou typu 1 (NF1) ve věku od 2 let má MAH předložit aktualizovanou analýzu studie MEK-NF-201 s ukončením sběru dat k 22. prosinci 2028, která poskytne dalších 5 let sledování.	červen 2029
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem potvrzení dlouhodobé bezpečnosti mirdametinibu při léčbě symptomatických, neoperovatelných plexiformních neurofibromů (PN) u pediatrických a dospělých pacientů s neurofibromatózou typu 1 (NF1) ve věku od 2 let má MAH provést studii a předložit výsledky u pacientů s NF1, kterým byl mirdametinib předepsán alespoň jednou a kterým byly při zahájení léčby mirdametinibem alespoň 2 roky.	srpen 2033

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA TOBOLKY 1 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
42 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tobolky nelámejte, nedrt'te ani nežvýkejte.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ezmekly 1 mg tobolka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČCE TOBOLKY 1 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 1 mg tobolky
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tobolky
42 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tobolky nelámejte, nedrt'te ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA TOBOLKY 2 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
42 tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tobolky nelámejte, nedrt'te ani nežvýkejte.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/004 42 tvrdých tobolek
EU/1/25/1950/005 84 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ezmekly 2 mg tobolka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČCE TOBOLKY 2 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 2 mg tobolky
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 2 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tobolky
42 tobolek
84 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tobolky nelámejte, nedrt'te ani nežvýkejte.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/004 42 tobolek

EU/1/25/1950/005 84 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA DISPERGOVATELNÉ TABLETY 1 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Dispergovatelná tableta
42 dispergovatelných tablet
84 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Polkněte celé nebo rozpustěte ve vodě.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/001 42 dispergovatelných tablet
EU/1/25/1950/002 84 dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ezmekly 1 mg dispergovatelná tableta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČCE DISPERGOVATELNÉ TABLETY 1 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety
mirdametinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Dispergovatelná tableta
42 dispergovatelných tablet
84 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Polkněte celé nebo rozpustěte ve vodě.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1950/001 42 dispergovatelných tablet

EU/1/25/1950/002 84 dispergovatelných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ezmekly 1 mg tvrdé tobolky

Ezmekly 2 mg tvrdé tobolky

mirdametinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ezmekly a k čemu se používá
2. Čemu musíte (Vy nebo Vaše dítě) věnovat pozornost, než začnete přípravek Ezmekly užívat
3. Jak se přípravek Ezmekly užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ezmekly uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ezmekly a k čemu se používá

Přípravek Ezmekly obsahuje léčivou látku mirdametinib. Patří mezi inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK).

Přípravek Ezmekly se používá k léčbě plexiformních neurofibromů u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s dědičným onemocněním zvaným neurofibromatóza typu 1 (NF1).

U osob s NF1 dochází ke změně (mutaci) genu, který kóduje protein neurofibromin. Tato změna vede ke ztrátě tohoto proteinu, což umožňuje růst nádorů na nervech v těle. Přípravek Ezmekly působí tak, že blokuje určité proteiny zapojené do růstu těchto nádorových buněk, což vede k očekávanému zmenšení nádorů.

Pokud máte jakékoli otázky týkající se toho, jak přípravek Ezmekly účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte (Vy nebo Vaše dítě) věnovat pozornost, než začnete přípravek Ezmekly užívat

Neužívejte přípravek Ezmekly:

- jestliže jste alergický(á) (Vaše dítě je alergické) na mirdametinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ezmekly se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás (Vašeho dítěte) během užívání přípravku Ezmekly vyskytne některý z níže uvedených stavů. Lékař se může rozhodnout snížit dávku, léčbu dočasně přerušit nebo trvale ukončit:

- **Oční potíže**

Přípravek Ezmekly může způsobovat oční potíže, které mohou vést až ke slepotě (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař (oční specialista) bude muset před zahájením léčby a pravidelně během ní kontrolovat Váš zrak (zrak Vašeho dítěte). Ihned informujte lékaře, pokud během léčby zaznamenáte rozmazané vidění nebo jiné změny zraku.

- **Potíže se srdcem**

Přípravek Ezmekly může snižovat množství krve, které srdce pumpuje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). V klinických studiích s přípravkem Ezmekly v doporučené dávce to nezpůsobilo žádné příznaky, ale může to způsobit únavu. Informujte svého lékaře, pokud pociťujete únavu. Lékař bude kontrolovat funkci Vašeho srdce před zahájením léčby a během ní.

- **Kožní vyrážka**

Kožní vyrážky jsou při léčbě přípravkem Ezmekly velmi časté a mohou být i závažné. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví vyrážka, která může být hrbolatá nebo podobná akné (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař vám může poskytnout návod, jak vyrážku zvládat, včetně možnosti léčby (např. krémem).

- **Těhotenství**

Přípravek Ezmekly se během těhotenství nedoporučuje. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby (Vy nebo Vaše partnerka) otěhotníte. Viz také bod „Těhotenství, kojení a plodnost“ níže.

Děti do 2 let

Přípravek Ezmekly nepodávejte dětem mladším 2 let, protože u této populace se přípravek nestudoval.

Další léčivé přípravky a přípravek Ezmekly

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, včetně rostlinných přípravků, které (Vy nebo Vaše dítě) užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat během léčby přípravkem Ezmekly.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Ezmekly se během těhotenství nedoporučuje. Může poškodit nenarozené dítě.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám může doporučit před zahájením léčby provedení těhotenského testu.

Během léčby tímto přípravkem byste neměl(a) (Vaše partnerka) otěhotnět. Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci, viz „Antikoncepce – informace pro ženy a muže“ níže. Pokud Vy nebo Vaše partnerka během léčby otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.

Antikoncepce - informace pro ženy a muže

Pokud jste žena, která může otěhotnět, měla byste během užívání tohoto přípravku a ještě 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Pokud jste muž a Vaše partnerka může otěhotnět, měl byste používat účinnou antikoncepci během léčby tímto přípravkem a ještě 3 měsíce po poslední dávce. Není známo, zda přípravek Ezmekly snižuje účinnost hormonální antikoncepce. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše partnerka užíváte hormonální antikoncepci, protože Vám lékař může doporučit používání druhé formy antikoncepce (např. kondom).

Kojení

Není známo, zda přípravek Ezmekly přechází do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro dítě. Neužívejte přípravek Ezmekly v období kojení a ještě 1 týden po poslední dávce.

Plodnost

Přípravek Ezmekly může snížit plodnost u mužů i žen. Poradte se se svým lékařem ještě před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ezmekly může způsobovat nežádoucí účinky, včetně únavy nebo pocitu slabosti a rozmazaného vidění (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky), které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud pociťujete únavu nebo pokud máte potíže se zrakem (např. rozmazané vidění).

Přípravek Ezmekly obsahuje sodík

Tobolka obsahuje méně než 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To znamená, že přípravek je v podstatě bez sodíku.

3. Jak se přípravek Ezmekly užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Lékař Vám určí správnou dávku pro Vás na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Maximální doporučená dávka je 8 mg denně (4 mg každých 12 hodin). Lékař Vám sdělí, kolik tobolek přípravku Ezmekly máte užívat.

Jak přípravek užívat

- Užívejte přípravek Ezmekly ústy dvakrát denně, přibližně po 12 hodinách. Tento přípravek máte užívat každý den po dobu 21 dní, poté jej 7 dní neužívejte. Toto 28denní období se nazývá léčebný cyklus.
- Přípravek Ezmekly můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolky spolkněte celé a zapijte vodou.
- Tobolky nežvýkejte, nelámejte ani neotevírejte.
- Přípravek můžete užívat v léčebných cyklech, dokud se nemoc nezhorší nebo dokud se neobjeví nežádoucí účinky, které nejsou přijatelné. Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, může lékař rozhodnout o snížení dávky, dočasném přerušení léčby nebo jejím ukončení (viz bod 2 Upozornění a opatření).
- Přípravek Ezmekly je také dostupný ve formě dispergovatelné tablety. Lékař rozhodne, která léková forma je pro Vás vhodná.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) po užití přípravku Ezmekly zvracel(a)

Pokud zvracíte kdykoli po užití přípravku Ezmekly, neužívejte náhradní dávku. Další dávku si vezměte v obvyklou dobu.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) užil(a) více přípravku Ezmekly, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Ezmekly, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) zapomněl(a) užít přípravek Ezmekly

Pokud zapomenete užít dávku přípravku Ezmekly, vynechejte ji a další dávku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) přestal(a) užívat přípravek Ezmekly

Nepřestávejte přípravek Ezmekly užívat, pokud Vám to neřekne Váš lékař, protože to může zhoršit Váš zdravotní stav.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky, kontaktujte svého lékaře. Lékař může dočasně přerušit léčbu přípravkem Ezmekly, dokud se Vaše příznaky nezlepší, a/nebo může snížit dávku, kterou užíváte (viz bod 3 Jak přípravek užívat) .

Závažné nežádoucí účinky**Oční potíže** (časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Přípravek Ezmekly může způsobovat oční potíže u dospělých i dětí. Některé z těchto potíží mohou vést k zablokování žíly odvádějící krev z oka (okluzní retinální žilní trombóza) nebo k odlučování různých vrstev v oku (odchlípení pigmentového epitelu sítnice). Ihned informujte lékaře, pokud během léčby zaznamenáte rozmazané vidění nebo jiné změny zraku. Lékař Vám může doporučit přerušit léčbu tímto přípravkem nebo Vás poslat ke specialistovi, pokud se u Vás objeví příznaky jako:

- rozmazané vidění
- jiné změny zraku (např. zhoršené vidění, barevné tečky v zorném poli)

Pokud zaznamenáte, že se u Vás objevil závažný nežádoucí účinek, okamžitě informujte lékaře.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků:

Dospělí**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- kožní vyrážka s plochými změnami barvy nebo vyvýšenými pupínky podobnými akné (akneiformní dermatitida)
- průjem
- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, enzymu nacházejícímu se především v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest svalů nebo kostí
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie
- bolest břicha
- zácpa
- vyrážka
- bolest hlavy
- zvýšené hladiny jaterních enzymů prokázané v krevních testech
- otok rukou nebo nohou (periferní edém)
- snížení množství krve, které srdce pumpuje (snížená ejekční frakce levé komory)
- suchá kůže
- svědění
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížené hladiny neutrofilů a leukocytů v krvi (druhy bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí)
- vředy v ústech (zánět sliznice dutiny ústní)
- sucho v ústech

- infekce v okolí nehtů (paronychie)
- suchá nebo svědivá kožní vyrážka (ekzém)
- změna barvy vlasů
- změna struktury vlasů

Pediatrická populace

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, enzymu nacházejícímu se především v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- průjem
- kožní vyrážka s plochými změnami barvy nebo vyvýšenými pupínky podobnými akné (akneiformní dermatitida)
- bolest svalů nebo kostí
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- snížení množství krve, které srdce pumpuje (snížená ejekční frakce)
- bolest hlavy
- vyrážka
- infekce v okolí nehtů (paronychie)
- snížené hladiny neutrofilů a leukocytů v krvi (druhy bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí)
- vředy v ústech (zánět sliznice dutiny ústní)
- zvýšené hladiny jaterních enzymů prokázané v krevních testech
- suchá kůže
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- suchá nebo svědivá kožní vyrážka (ekzém)
- svědění
- změna barvy vlasů
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie
- zácpa

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- změna struktury vlasů
- otok rukou nebo nohou (periferní edém)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ezmekly uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ezmekly obsahuje

Léčivou látkou je mirdametinib.

Ezbekly 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Ezbekly 2 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2 mg mirdametinibu.

Dalšími pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky

Mikrokryсталická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468) (viz bod 2 Přípravek Ezmekly obsahuje sodík)

Magnesium-stearát (E 572)

Tobolka

Želatina (E 441)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Brilantní modř (E 133)

Potiskový inkoust

Hydroxid draselný (E 525)

Propylenglykol (E 1520)

Čištěná voda

Šelak (E 904)

Oxid titaničitý (E 171)

Jak přípravek Ezmekly vypadá a co obsahuje toto balení

Ezbekly 1 mg tvrdé tobolky (tobolky)

Tobolka se skládá ze světle zeleného neprůhledného těla a víčka, s potiskem bílým inkoustem „MIR 1 mg“ na víčku.

Ezbekly 2 mg tvrdé tobolky (tobolky)

Tobolka se skládá z bílého neprůhledného těla a modrozeleného neprůhledného víčka, s potiskem bílým inkoustem „MIR 2 mg“ na víčku.

Přípravek Ezmekly je balen v plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním s hliníkovou fólií.

Ezbekly 1 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v krabičce obsahující jednu lahvičku s 42 tobočkami.

Ezbekly 2 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v krabičce obsahující jednu lahvičku s 42 nebo 84 tobočkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock, DI3 WC83
Irsko

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Německo

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety mirdametinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám (nebo Vašemu dítěti). Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ezmekly a k čemu se používá
2. Čemu musíte (Vy nebo Vaše dítě) věnovat pozornost, než začnete přípravek Ezmekly užívat
3. Jak se přípravek Ezmekly užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ezmekly uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ezmekly a k čemu se používá

Přípravek Ezmekly obsahuje léčivou látku mirdametinib. Patří mezi inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK).

Přípravek Ezmekly se používá k léčbě plexiformních neurofibromů u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s dědičným onemocněním zvaným neurofibromatóza typu 1 (NF1).

U osob s NF1 dochází ke změně (mutaci) genu, který kóduje protein neurofibromin. Tato změna vede ke ztrátě tohoto proteinu, což umožňuje růst nádorů na nervech v těle. Přípravek Ezmekly působí tak, že blokuje určité proteiny zapojené do růstu těchto nádorových buněk, což vede k očekávanému zmenšení nádorů.

Pokud máte jakékoli otázky týkající se toho, jak přípravek Ezmekly účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte (Vy nebo Vaše dítě) věnovat pozornost, než začnete přípravek Ezmekly užívat

Neužívejte přípravek Ezmekly:

- jestliže jste alergický(á) (Vaše dítě je alergické) na mirdametinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ezmekly se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás (Vašeho dítěte) během užívání přípravku Ezmekly vyskytne některý z níže uvedených stavů. Lékař se může rozhodnout snížit dávku, léčbu dočasně přerušit nebo trvale ukončit:

- **Oční potíže**

Přípravek Ezmekly může způsobovat oční potíže, které mohou vést až ke slepotě (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař (oční specialista) bude muset před zahájením léčby a pravidelně během ní kontrolovat Váš zrak (zrak Vašeho dítěte). Ihned informujte lékaře, pokud během léčby zaznamenáte rozmazané vidění nebo jiné změny zraku.

- **Potíže se srdcem**

Přípravek Ezmekly může snižovat množství krve, které srdce pumpuje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). V klinických studiích s přípravkem Ezmekly v doporučené dávce to nezpůsobilo žádné příznaky, ale může to způsobit únavu. Informujte svého lékaře, pokud pociťujete únavu. Lékař bude kontrolovat funkci Vašeho srdce před zahájením léčby a během ní.

- **Kožní vyrážka**

Kožní vyrážky jsou při léčbě přípravkem Ezmekly velmi časté a mohou být i závažné. Informujte svého lékaře, pokud se u vás objeví vyrážka, která může být hrbolatá nebo podobná akné (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Lékař vám může poskytnout návod, jak vyrážku zvládat, včetně možnosti léčby (např. krémem).

- **Těhotenství**

Přípravek Ezmekly se během těhotenství nedoporučuje. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby (Vy nebo Vaše partnerka) otěhotníte. Viz také bod „Těhotenství, kojení a plodnost“ níže.

Děti do 2 let

Přípravek Ezmekly nepodávejte dětem mladším 2 let, protože u této populace se přípravek nestudoval.

Další léčivé přípravky a přípravek Ezmekly

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích (včetně rostlinných přípravků), které (Vy nebo Vaše dítě) užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat během léčby přípravkem Ezmekly.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Ezmekly se během těhotenství nedoporučuje. Může poškodit nenarozené dítě.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař Vám může doporučit před zahájením léčby provedení těhotenského testu.

Během léčby tímto přípravkem byste neměl(a) (Vaše partnerka) otěhotnět. Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci, viz bod „Antikoncepce – informace pro ženy a muže“ níže. Pokud Vy nebo Vaše partnerka během léčby otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.

Antikoncepce – informace pro ženy a muže

Pokud jste žena, která může otěhotnět, měla byste během užívání tohoto přípravku a ještě 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Pokud jste muž a Vaše partnerka může otěhotnět, měl byste používat účinnou antikoncepci během léčby tímto přípravkem a ještě 3 měsíce po poslední dávce. Není známo, zda přípravek Ezmekly snižuje účinnost hormonální antikoncepce. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše partnerka užíváte hormonální antikoncepci, protože Vám lékař může doporučit používání druhé formy antikoncepce (např. kondom).

Kojení

Není známo, zda přípravek Ezmekly přechází do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro dítě. Neužívejte přípravek Ezmekly v období kojení a ještě 1 týden po poslední dávce.

Plodnost

Přípravek Ezmekly může snížit plodnost u mužů i žen. Poradte se se svým lékařem ještě před zahájením léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ezmekly může způsobovat nežádoucí účinky, včetně únavy nebo pocitu slabosti a rozmazaného vidění (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky), které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud pociťujete únavu nebo pokud máte potíže se zrakem (např. rozmazané vidění).

Přípravek Ezmekly obsahuje sodík

Dispergovatelná tableta obsahuje méně než 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To znamená, že přípravek je v podstatě bez sodíku.

3. Jak se přípravek Ezmekly užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Lékař Vám určí správnou dávku pro Vás na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Maximální doporučená dávka je 8 mg denně (4 mg každých 12 hodin). Lékař Vám sdělí, kolik tablet přípravku Ezmekly máte užívat.

Jak přípravek užívat

- Užívejte přípravek Ezmekly ústy dvakrát denně, přibližně po 12 hodinách. Tento přípravek máte užívat každý den po dobu 21 dní, poté jej 7 dní neužívejte. Toto 28denní období se nazývá léčebný cyklus.
- Přípravek Ezmekly můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Přípravek můžete užívat v léčebných cyklech, dokud se nemoc nezhorší nebo dokud se neobjeví nežádoucí účinky, které nejsou přijatelné. Pokud se u vás objeví nežádoucí účinky, může lékař rozhodnout o snížení dávky, dočasném přerušení léčby nebo jejím ukončení (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Dispergovatelné tablety lze užívat těmito způsoby:

- 1) Tabletou spolknete celou a zapijte vodou. Tablety nelámejte.

NEBO

- 2) Tabletou rozpusťte ve vodě. Postupujte podle následujících pokynů:
 - a) K přípravě a podání přípravku můžete použít dávkovací kelímek (a v případě potřeby 10 ml stříkačku), které Vám poskytne lékař nebo lékárník.
 - b) Předepsaný počet dispergovatelných tablet vložte do malého množství (přibližně 5-10 ml) pitné vody v dávkovacím kelímku.
 - c) Jemně krouživým pohybem míchejte, dokud nezmizí všechny hrudky. Dávejte pozor, abyste nerozlil(a) žádný lék. Přípravek bude bílý a zakalený.
 - d) Připravený přípravek podejte ústy. Alternativně jej lze natáhnout z dávkovacího kelímku do stříkačky a podat tímto způsobem.
 - e) Po podání suspenze může v kelímku nebo stříkačce zůstat malé množství přípravku (zbytek), které nemusí být viditelné.
 - f) Nádobku vypláchněte dalším malým množstvím pitné vody (asi 5-10 ml) a podejte.
 - g) K rozpuštění dispergovatelné tablety používejte pouze vodu.

NEBO

- 3) Podejte pomocí výživové sondy:

- a) Vždy se poraďte s lékařem nebo lékárníkem, než suspenzi přípravku Ezmekly podáte pomocí výživové sondy. Lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vám ukážou, jak správně suspenzi přípravku Ezmekly podávat sondou.
- b) Suspenze přípravku Ezmekly může být podávána nasogastrickou (NG) nebo gastrickou (G) výživovou sondou velikosti French 8 nebo větší.
- c) Používejte pouze výživové sondy vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyuretanu (PUR).
- d) K připojení stříkačky k výživové sondě můžete potřebovat adaptér ENFIT.
- e) Postupujte podle výše uvedených kroků pro správné rozpuštění tablety.
- f) Po rozpuštění tablety v 5-10 ml vody natáhněte suspenzi z dávkovacího kelímku do stříkačky.
- g) Pomalu vstříkujte suspenzi do výživové sondy a držte přitom stříkačku vodorovně.
- h) Dávkovací kelímek vypláchněte dalšími 5-10 ml vody, tuto vodu natáhněte do stříkačky a pomalu vstříkněte do výživové sondy.
- i) Výživovou sondu je nutné propláchnout podle pokynů výrobce bezprostředně před a po podání suspenze přípravku Ezmekly.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) po užití přípravku Ezmekly zvracel(a)

Pokud zvracíte kdykoli po užití přípravku Ezmekly, neužívejte náhradní dávku. Další dávku si vezměte v obvyklou dobu.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) užil(a) více přípravku Ezmekly, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Ezmekly, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) zapomněl(a) užít přípravek Ezmekly

Pokud zapomenete užít dávku přípravku Ezmekly, vynechejte ji a další dávku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste (Vy nebo Vaše dítě) přestal(a) užívat přípravek Ezmekly

Nepřestávejte přípravek Ezmekly užívat, pokud Vám to neřekne Váš lékař, protože to může zhoršit Váš zdravotní stav.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky, kontaktujte svého lékaře. Lékař může dočasně přerušit léčbu přípravkem Ezmekly, dokud se Vaše příznaky nezlepší, a/nebo může snížit dávku, kterou užíváte (viz bod 3 Jak přípravek užívat).

Závažné nežádoucí účinky

Oční potíže (časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Přípravek Ezmekly může způsobovat oční potíže u dospělých i dětí. Některé z těchto potíží mohou vést k zablokování žíly odvádějící krev z oka (okluzní retinální žilní trombóza) nebo k odlučování různých vrstev v oku (odchlípení pigmentového epitelu sítnice). Ihned informujte svého lékaře, pokud během léčby zaznamenáte rozmazané vidění nebo jiné změny zraku. Lékař Vám může doporučit přerušit léčbu tímto přípravkem nebo Vás poslat ke specialistovi, pokud se u Vás objeví příznaky jako:

- rozmazané vidění
- jiné změny zraku (např. zhoršené vidění, barevné tečky v zorném poli)

Pokud zaznamenáte, že se u Vás objevil závažný nežádoucí účinek, okamžitě informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků:

Dospělí

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- kožní vyrážka s plochými změnami barvy nebo vyvýšenými pupínky podobnými akné (akneiformní dermatitida)
- průjem
- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, enzymu nacházejícímu se především v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest svalů nebo kostí
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie
- bolest břicha
- zácpa
- vyrážka
- bolest hlavy
- zvýšené hladiny jaterních enzymů prokázané v krevních testech
- otok rukou nebo nohou (periferní edém)
- snížení množství krve, které srdce pumpuje (snížená ejekční frakce levé komory)
- suchá kůže
- svědění
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížené hladiny neutrofilů a leukocytů v krvi (druhy bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí)
- vředy v ústech (zánět sliznice dutiny ústní)
- sucho v ústech
- infekce v okolí nehtů (paronychie)
- suchá nebo svědivá kožní vyrážka (ekzém)
- změna barvy vlasů
- změna struktury vlasů

Pediatrická populace

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, enzymu nacházejícímu se především v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- průjem
- kožní vyrážka s plochými změnami barvy nebo vyvýšenými pupínky podobnými akné (akneiformní dermatitida)
- bolest svalů nebo kostí
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- snížení množství krve, které srdce pumpuje (snížená ejekční frakce)
- bolest hlavy
- vyrážka
- infekce v okolí nehtů (paronychie)
- snížené hladiny neutrofilů a leukocytů v krvi (druhy bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí)
- vředy v ústech (zánět sliznice dutiny ústní)
- zvýšené hladiny jaterních enzymů prokázané v krevních testech
- suchá kůže
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- suchá nebo svědivá kožní vyrážka (ekzém)

- svědění
- změna barvy vlasů
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie
- zácpa

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- změna struktury vlasů
- otok rukou nebo nohou (periferní edém)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ezmekly uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rozpuštění tablety ve vodě je suspenze stabilní až 6 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ezmekly obsahuje

Léčivou látkou je mirdametinib.

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Dalšími pomocnými látkami jsou:

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Kroskarmelóza sodná (E 468)
Sukralóza (E 955)
Stearan hořečnatý (E 572)

Aroma vinných hroznů

Tekutá glukóza usušená rozprášením
Přírodní aroma
Modifikovaný kukuřičný škrob (E 1422)
Triacetin (E 1518)

Jak přípravek Ezmekly vypadá a co obsahuje toto balení

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety

Oválné, bílé až téměř bílé dispergovatelné tablety (6 × 9 mm), s vyraženým písmenem „S“ na jedné straně.

Přípravek Ezmekly je balen v plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním s hliníkovou fólií. Lahvičky obsahují bavlněný tampon.

Ezmekly 1 mg dispergovatelné tablety jsou dodávány v krabičce obsahující jednu lahvičku s 42 nebo 84 dispergovatelnými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Německo

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>