

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg hårde kapsler

Ezmekly 2 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ezmekly 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 2 mg mirdametinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Ezmekly 1 mg hårde kapsler

Kapsel i størrelse 3 (cirka 16 mm × 6 mm) bestående af en lysegrøn, uigennemsigtig underdel og overdel, der er påtrykt 'MIR 1 mg' med hvidt blæk på overdelen.

Ezmekly 2 mg hårde kapsler

Kapsel i størrelse 1 (cirka 19 mm × 7 mm) bestående af en hvid, uigennemsigtig underdel og en blågrøn, uigennemsigtig overdel, der er påtrykt 'MIR 2 mg' med hvidt blæk på overdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ezmekly som monoterapi er indiceret til behandling af symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske og voksne patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ezmekly skal iværksættes af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med NF1-relaterede tumorer.

Dosering

Den anbefalede dosis af Ezmekly er 2 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) to gange dagligt (cirka hver 12. time) i de første 21 dage af hver 28-dages cyklus. Den maksimale dosis er 4 mg to gange dagligt (se tabel 1).

Ezmekly fås også som 1 mg dispergible tabletter, der kan opløses i vand, til pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år og til patienter, der ikke kan synke hele kapsler. Den anbefalede dosis til patienter med BSA under 0,40 m² er ikke klarlagt.

Tabel 1: Anbefalet dosis baseret på legemsoverfladeareal

Legemsoverfladeareal (BSA)	Anbefalet dosis
0,40 til 0,69 m ²	1 mg to gange dagligt
0,70 til 1,04 m ²	2 mg to gange dagligt
1,05 til 1,49 m ²	3 mg to gange dagligt
≥ 1,50 m ²	4 mg to gange dagligt

Behandlingsvarighed

Behandlingen med Ezmekly skal fortsættes indtil PN-progression eller udvikling af uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis, skal patienten ikke tage en ekstra dosis. Patienten skal fortsætte med den næste planlagte dosis.

Opkastning

Hvis patienten kaster op efter administration af Ezmekly, skal patienten ikke tage en ekstra dosis. Patienten skal fortsætte med den næste planlagte dosis. Hændelser i form af opkastning skal håndteres som klinisk indiceret, inklusive brug af antiemetika.

Dosisjusteringer

Afbrydelse og/eller dosisreduktion eller permanent seponering af Ezmekly kan være nødvendig på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 4.8). Anbefalede dosisreduktioner er angivet i tabel 2. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der ikke tåler Ezmekly efter én dosisreduktion.

Tabel 2: Anbefalede dosisreduktioner

Legemsoverfladeareal (BSA)	Reduceret dosis	
	Morgen	Aften
0,40 til 0,69 m ²	1 mg én gang dagligt	
0,70 til 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 til 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Tabel 3 angiver, hvordan patienter skal håndteres i forhold til de bivirkninger, der er forbundet med dette lægemiddel.

Tabel 3: Anbefalede dosisændringer ved bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad ^a	Anbefalet dosisændring af Ezmekly
Okulær toksicitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad ≤ 2	Fortsæt behandlingen. Overvej øjenundersøgelser hver 2. til 4. uge indtil forbedring.
Grad ≥ 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Hvis restitution indtræffer efter ≤ 14 dage: Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2). Hvis restitution indtræffer efter > 14 dage: Overvej seponering.
Asymptomatisk nethindeløsning (RPED)	Fortsæt behandlingen. Der skal foretages en øjenundersøgelse hver 3. uge indtil resolution.
Symptomatisk RPED	Afbryd behandlingen indtil resolution. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Retinal veneokklusion (RVO)	Seponer behandlingen permanent.
Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF) (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Asymptomatisk, absolut fald i LVEF på under 20 % i forhold til baseline og over den nedre normalgrænse	Fortsæt behandlingen.
Asymptomatisk, absolut fald i LVEF på 10 % eller mere i forhold til baseline og under den nedre normalgrænse.	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Ved ethvert absolut fald i LVEF på 20 % eller mere i forhold til baseline.	Seponer behandlingen permanent.
Hudtoksicitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af grad 1 eller 2	Fortsæt behandlingen.
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af intolerabel grad 2 eller grad 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af grad 3 eller 4	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	
Intolerabel grad 2 eller grad 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Grad 4	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2). Overvej seponering.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter på 65 år og derover. Der er begrænsede kliniske data fra patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er der ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Ezmekly er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) eller patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), og der kan derfor ikke gives nogen dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er der ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller total bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN). Ezmekly er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, og der kan derfor ikke gives nogen dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ezmeklys sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ezmekly er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Ezmekly kapsler skal synkes hele med drikkevand. For at sikre, at hele dosen bliver indtaget, må kapslerne ikke tygges, deles eller åbnes.

Ezmekly fås også som 1 mg dispergible tabletter, der kan opløses i vand, til pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år og til patienter, der ikke kan synke hele kapsler. Se produktresuméet for Ezmekly dispergible tabletter vedrørende administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Okulær toksicitet

Patienterne skal rådes til at rapportere om nye synsforstyrrelser. I kliniske studier blev der rapporteret om RVO (retinal veneokklusion) og RPED (nethindeløsning) med hyppigheden 'almindelig' hos voksne patienter, der fik Ezmekly (se pkt. 4.8).

Der skal gennemføres en omfattende oftalmologisk vurdering hos børn, unge og voksne inden iværksættelse af behandlingen, med regelmæssige mellemrum under behandlingen og når som helst, en patient rapporterer om nye eller forværrede synsforandringer, såsom sløret syn. I tilfælde af okulære bivirkninger skal behandlingen med mirdametinib afbrydes, hvorefter dosen skal reduceres, eller behandlingen skal seponeres permanent, afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad. Ved diagnosticering af RVO skal behandlingen med mirdametinib seponeres permanent. Ved diagnosticering af symptomatisk RPED skal behandlingen med mirdametinib afbrydes indtil resolution, og dosen skal reduceres ved genoptagelse af behandlingen. Hos patienter, der får diagnosticeret RPED uden nedsat synsskarphe, kan behandlingen fortsættes, men der skal gennemføres en øjenundersøgelse hver 3. uge indtil resolution (se pkt. 4.2).

Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF)

Asymptomatisk fald i LVEF $\geq 10\%$ i forhold til baseline forekom hos 17 % af de voksne patienter og 27 % af de pædiatriske patienter i ReNeu-studiet. Alle tilfælde af nedsat LVEF hos voksne og pædiatriske patienter i de kliniske studier var asymptomatiske (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat LVEF i anamnesen eller med en uddrivningsfraktion under den institutionelle nedre normalgrænse (LLN) ved baseline er ikke blevet undersøgt. LVEF skal vurderes ved ekkokardiogram inden iværksættelse af behandlingen for at klarlægge baselineværdierne, hver

3. måned i det første år og derefter som klinisk indiceret. Inden opstart af behandlingen skal patienten have en uddrivningsfraktion over den institutionelle LLN.

Nedsat LVEF kan håndteres ved afbrydelse af behandlingen, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Hudtoksicitet

Der blev rapporteret om hudrelaterede bivirkninger, herunder udslæt (akneiformt dermatitis og ikke-akneiforme udslæt), tør hud, pruritus, eksem og hårforandringer, i ReNeu-studiet (se pkt. 4.8).

Patienterne skal kontakte lægen eller sygeplejersken, hvis de oplever hudreaktioner. Der skal iværksættes understøttende behandling, fx brug af blødgørende cremer, ved det første tegn på hudtoksicitet. Behandlingen med mirdametinib skal afbrydes, dosisreduceres eller seponeres permanent, afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Risiko for karcinogenicitet

En potentiel risiko for karcinogenicitet hos mennesker kunne ikke udelukkes i det kliniske eksponeringsområde (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Mirdametinib bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.5 og 4.6). Både mandlige og kvindelige patienter (i den fertile alder) skal rådes til at anvende sikker kontraception.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier (se pkt. 5.2).

Andre lægemidlers indvirkning på mirdametinibs farmakokinetik

Det er påvist i *in vitro*-studier, at mirdametinib metaboliseres via flere uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT)- og carboxylesterase (CES)-enzymer. Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af virkningen af stærke induktorer eller hæmmere af disse enzymer. Derfor skal der udvises forsigtighed, hvis mirdametinib anvendes samtidig med lægemidler, der vides at inducere eller hæmme disse enzymer: probenecid, diclofenac (UGT-hæmmere), rifampicin (UGT-induktor) (se pkt. 5.2).

Mirdametinibs indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Hormonelle kontrceptiva

Mirdametinibs indvirkning på eksponeringen for systemisk virkende hormonelle kontrceptiva er ikke blevet vurderet. Derfor bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til samtidigt at anvende en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mavesyrehæmmers indvirkning på mirdametinib

Samtidig brug af mirdametinib og protonpumpehæmmere, antacida eller H₂-receptorantagonister forventes ikke at have klinisk betydning, da mirdametinib ikke udviser pH-afhængig opløsning.

Ezmekly kan anvendes sammen med midler, der påvirker pH i ventriklen (dvs. H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere), uden begrænsninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at Ezmekly kan forårsage fosterskade, og at de skal undgå at blive gravide, mens de får Ezmekly. Det anbefales at gennemføre en graviditetstest hos kvinder i den fertile alder inden iværksættelse af behandlingen. Både kvindelige og mandlige patienter (i den fertile alder) skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i henholdsvis 6 måneder og 3 måneder efter den sidste dosis. Mirdametiniibs indvirkning på eksponeringen for systemisk virkende hormonelle kontraceptiva er ikke blevet vurderet, og derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontraceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af mirdametininib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis en kvindelig patient eller en mandlig patients kvindelige partner bliver gravid, skal hun informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om mirdametininib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes, og derfor skal amning ophøre under behandling med Ezmekly og ikke genoptages før 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Vurderet ud fra fund hos dyr kan Ezmekly nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder i den fertile alder. Det er ukendt, om virkningerne på han- og hundyrenes reproduktionsorganer er reversible (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data vedrørende mirdametiniibs virkning på human fertilitet. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ezmekly kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i moderat grad. Der er rapporteret om fatigue og sløret syn under behandling med mirdametininib (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever sådanne symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I den voksne NF1-patientpulje var de hyppigste bivirkninger uanset grad akneiform dermatitis (83 %), diarré (55 %), kvalme (55 %), forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (47 %), muskuloskeletale smerter (41 %), opkastning (37 %) og fatigue (36 %). De bivirkninger, der medførte seponering hos > 1 voksen patient, var akneiform dermatitis, diarré, kvalme, udslæt og opkastning. Der blev rapporteret om følgende alvorlige bivirkninger: mavesmerter (3 %), muskuloskeletale smerter (1,3 %) og retinal veneokklusion (1,3 %).

I den pædiatriske NF1-patientpulje var de hyppigste bivirkninger uanset grad forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (59 %), diarré (53 %), akneiform dermatitis (43 %), muskuloskeletale smerter (41 %), mavesmerter (40 %), opkastning (40 %) og hovedpine (36 %). Der blev rapporteret om følgende alvorlige bivirkning: muskuloskeletale smerter (1,7 %).

Bivirkningstabel

Mirdametinibs sikkerhedsprofil er blevet bestemt på baggrund af evaluering af en samlet sikkerhedspopulation med 75 voksne og 58 pædiatriske patienter, der fik en dosis på 2 mg/m² to gange dagligt i de første 21 dage af hver 28-dages cyklus. Denne patientpulje omfattede 114 patienter (58 voksne, 56 pædiatriske) i ReNeu (hoveddatasæt) og 19 patienter (17 voksne, 2 pædiatriske) i NF-106.

I den voksne pulje (N = 75) var medianværdien for den totale varighed af mirdametinibbehandling 18,7 måneder (interval: 0,4 til 45,6 måneder).

I den pædiatriske pulje (N = 58, herunder 32 patienter i alderen ≥ 2 til 11 år) var medianværdien for den totale varighed af mirdametinibbehandling 21,9 måneder (interval: 1,6 til 40,1 måneder).

De identificerede bivirkninger i sikkerhedspopulationen er angivet i tabel 4.

Bivirkningerne er angivet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er de foretrukne termer angivet efter faldende hyppighed og dernæst efter faldende alvorlighedsgrad. Hyppighederne af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 4. Indberettede bivirkninger i sikkerhedspopulationen

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
Infektioner og parasitære sygdomme	Paronyki	Almindelig (3 %)	-	Meget almindelig (33 %)	-
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig (16 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (36 %)	Almindelig (2 %)
Øjne	Sløret syn	Almindelig (9 %)	-	Almindelig (7 %)	-
	Retinal veneokklusion	Almindelig (3 %)	Almindelig (1 %)	-	-
	RPED (nethindeløsning)	Almindelig (1 %)	-	-	-
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (55 %)	-	Meget almindelig (53 %)	Almindelig (5 %)
	Kvalme	Meget almindelig (55 %)	-	Meget almindelig (29 %)	-
	Opkastning	Meget almindelig (37 %)	-	Meget almindelig (40 %)	-

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
	Mavesmerter ^a	Meget almindelig (20 %)	Almindelig (4 %)	Meget almindelig (40 %)	Almindelig (3 %)
	Obstipation	Meget almindelig (19 %)	-	Meget almindelig (10 %)	-
	Mundtørhed	Almindelig (7 %)	-	-	-
	Stomatitis ^b	Almindelig (5 %)	-	Meget almindelig (19 %)	-
Hud og subkutane væv	Akneiform dermatitis	Meget almindelig (83 %)	Almindelig (7 %)	Meget almindelig (43 %)	Almindelig (2 %)
	Udslæt ^c	Meget almindelig (17 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (33 %)	Almindelig (2 %)
	Tør hud	Meget almindelig (13 %)	-	Meget almindelig (17 %)	-
	Alopeeci	Meget almindelig (12 %)	-	Meget almindelig (14 %)	-
	Pruritus	Meget almindelig (13 %)	-	Meget almindelig (12 %)	-
	Eksem	Almindelig (3 %)	-	Meget almindelig (14 %)	-
	Ændringer i hårfarve	Almindelig (1 %)	-	Meget almindelig (12 %)	-
	Abnorm hårtekstur	Almindelig (1 %)	-	Almindelig (5 %)	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ^d	Meget almindelig (41 %)	Almindelig (7 %)	Meget almindelig (41 %)	Almindelig (2 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationss tetet	Fatigue	Meget almindelig (36 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (12 %)	-
	Perifert ødem ^e	Meget almindelig (12 %)	-	Almindelig (5 %)	-
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Meget almindelig (47 %)	Almindelig (3 %)	Meget almindelig (59 %)	Almindelig (5 %)

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
	Forhøjet ASAT	Meget almindelig (16 %)	-	Almindelig (9 %)	-
	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Meget almindelig (14 %)	-	Meget almindelig (24 %)	-
	Nedsat uddrivningsfraktion	Meget almindelig (12 %)	-	Meget almindelig (26 %)	Almindelig (2 %)
	Nedsat neutrofil	Almindelig (8 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (30 %)	Meget almindelig (11 %)
	Nedsat leukocyt	Almindelig (7 %)	-	Meget almindelig (39 %)	-
	Forhøjet ALAT	Almindelig (7 %)	-	Meget almindelig (21 %)	-

^a Mavesmerter omfatter mavesmerter og øvre mavesmerter.

^b Stomatitis omfatter stomatitis, mundsår, aftøse sår.

⁸ Udslet omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, eksfoliativt udslæt, papler, makuløst udslæt, kløende udslæt.

^d Muskuloskeletale smerter omfatter muskuloskeletale smerter, myalgi, ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmerter, artralgi, knoglesmerter.

^e Perifert ødem omfatter perifert ødem, perifer hævelse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Okulær toksicitet

I ReNeu-studiet blev der set retinal veneokklusion (RVO) hos 3 % af de voksne patienter, herunder RVO af grad 3 hos 1,7 % af patienterne, hvilket medførte permanent seponering. Asymptomatisk nethindeløsning (RPED) af grad 1 forekom hos 1,7 % af patienterne og blev håndteret uden dosisændringer. 12 % af de voksne patienter rapporterede om sløret syn. Mediantiden til første indtræden af okulær toksicitet hos voksne var 147 dage. Mediantiden til resolution var 267 dage. Hos disse voksne rapporterede 38 % af patienterne om resolution af okulær toksicitet, mens 25 % rapporterede om resolution af hændelserne med sequelae.

7 % af de pædiatriske patienter rapporterede om sløret syn. Mediantiden til første indtræden af sløret syn var 161 dage hos pædiatriske patienter. Mediantiden til resolution var 29 dage. Alle pædiatriske patienter rapporterede om resolution af hændelserne med sløret syn (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF)

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om asymptomatisk nedsat LVEF hos 16 % af de voksne. Kun én ud af disse patienter rapporterede om en LVEF til < 50 %, som medførte seponering efterfulgt af tilbagevenden til normale værdier. Fem ud af de resterende voksne patienter med nedsat LVEF fik

afbrudt behandlingen, og én patient fik en dosisreduktion. Mediantiden til første indtræden af nedsat LVEF hos voksne var 70 dage. Nedsat LVEF forsvandt hos 89 % af de voksne patienter.

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om asymptomatisk nedsat LVEF hos 27 % af de pædiatriske patienter. Én ud af disse patienter rapporterede om en LVEF til < 50 %, som vendte tilbage til normalværdien uden dosisændringer. Én patient havde nedsat LVEF af grad 3, som forsvandt uden dosisændringer, og en anden patient med nedsat LVEF af grad 2 fik afbrudt behandlingen. Hos de resterende 12 patienter var hændelserne med nedsat LVEF af grad 2, og der blev ikke ændret ved studiebehandlingen som reaktion på nogen af disse hændelser. Mediantiden til første indtræden af nedsat LVEF hos pædiatriske patienter var 132 dage. Nedsat LVEF forsvandt hos 67 % af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hudtoksicitet

I ReNeu-studiet forekom akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt hos 90 % af de voksne patienter. Akneiform dermatitis og andre udslæt af grad 3 forekom hos henholdsvis 9 % og 1,7 % af de voksne patienter. Udslættene medførte seponering hos 10 % af de voksne og dosisreduktion hos 10 % af de voksne. Mediantiden til første indtræden af udslæt var 9 dage hos voksne patienter. Mediantiden til resolution var 115 dage. Hos disse voksne patienter rapporterede 33 (64 %) om resolution af deres udslæt, 3 (6 %) rapporterede om resolution med sequelae, og 8 (15 %) rapporterede om aftagende udslæt.

I ReNeu-studiet forekom akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt hos 70 % af de pædiatriske patienter. Akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt af grad 3 forekom hos henholdsvis 1,8 % og 1,8 % af de voksne patienter. Udslættene medførte seponering hos 4 % af de pædiatriske patienter og dosisreduktion hos 4 % af de pædiatriske patienter. Akneiform dermatitis forekom med en højere hyppighed hos patienter i alderen 12 til 17 år, mens andre udslæt forekom med en højere hyppighed hos patienter i alderen 2 til 11 år. Mediantiden til første indtræden af udslæt hos pædiatriske patienter var 15 dage. Mediantiden til resolution var 155 dage. Hos disse pædiatriske patienter rapporterede 27 (69 %) om resolution af deres udslæt, og 3 (8 %) rapporterede om aftagende udslæt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Muskuloskeletale smerter

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om muskuloskeletale smerter (herunder muskuloskeletale smerter, myalgi, ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmerter, artralgi og knoglesmerter) hos 41 % af de voksne patienter og 41 % af de pædiatriske patienter. Samtidig medicinering til behandling af muskuloskeletale smerter omfattede non-steroid antiinflammatoriske lægemidler, ikke-opioide analgetika og glukokortikoider. Muskuloskeletale smerter skal behandles som klinisk indiceret.

Forhøjet ASAT og ALAT

I ReNeu-studiet blev der set laboratorieforandringer i form af forhøjet ALAT hos 9 % af de voksne patienter og 21 % af de pædiatriske patienter. Laboratorieforandringer i form af forhøjet ASAT forekom hos 18 % af de voksne patienter og 9 % af de pædiatriske patienter. Alle hændelserne var af mild til moderat sværhedsgrad, og der blev ikke rapporteret om nogen hændelser af grad 3. Forhøjet ALAT og ASAT medførte ikke seponering, dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen. Forhøjet ALAT og ASAT skal monitoreres og håndteres som klinisk indiceret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres nøje for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt modtage understøttende behandling og passende monitorering. Dialyse er ikke effektivt til behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer; mitogen-aktiverede proteinkinase (MEK)-hæmmere, ATC-kode: L01EE05

Virkningsmekanisme

Mirdametinib er en selektiv, ikke-kompetitiv hæmmer af mitogen-aktiveret proteinkinase 1 og 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokerer MEK-aktiviteten og RAS-RAF-MEK-signalvejen. MEK-hæmning blokerer dermed proliferation og overlevelse af tumorceller, i hvilke RAF-MEK-ERK-signalvejen er aktiveret.

Klinisk virkning

Mirdametinibs virkning er blevet vurderet hos 114 patienter i ReNeu, et ublindat, enkeltarmet fase 2-multicenterstudie hos patienter i alderen ≥ 2 år med symptomatisk inoperabel NF1-PN med signifikant morbiditet til følge. Inoperabel PN var defineret som PN, der ikke kan fjernes komplet ved kirurgi uden risiko for betydelig morbiditet på grund af: indeslutning af eller nær afstand til vitale strukturer, invasivitet eller høj vaskularitet i PN. Patienterne fik Ezmekly 2 mg/m² oralt to gange dagligt i de første 21 dage i hver 28-dages cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 58 voksne patienter fik Ezmekly. Medianalderen var 34,5 år (interval 18 til 69 år), 85 % var kaukasiere, 64 % var kvinder, og 3,4 % var over 65 år. Cirka halvdelen af patienterne (53 %) havde progredierende PN ved studieindtræden, 48 % havde tumor i hoved og hals, og 69 % havde gennemgået tidligere kirurgi. Alle patienterne havde signifikante morbiditeter. De hyppigst rapporterede morbiditeter var smerter (90 %), vansiring eller major deformitet (52 %) og motorisk dysfunktion (40 %).

I alt 56 pædiatriske patienter fik Ezmekly; 57 % var i alderen 2 til 11 år, og 43 % var i alderen 12 til 17 år. Medianalderen var 10,0 år (interval 2 til 17 år); 66 % var kaukasiere, og 54 % var piger. Halvdelen af deltagerne (50 %) havde tumor i hoved og hals, de fleste deltagere havde progredierende PN ved studieindtræden (63 %), og 36 % havde gennemgået tidligere kirurgi. Størstedelen af patienterne (96 %) havde signifikante morbiditeter. De hyppigst rapporterede morbiditeter var smerter (70 %), vansiring eller major deformitet (50 %) og motorisk dysfunktion (27 %).

Det primære effektendepunkt var bekræftet objektiv responsrate (ORR), defineret som procentdelen af patienter med komplet respons (forsvinden af mål-PN) eller bekræftet delvist respons (≥ 20 % reduktion i PN-volumen, bekræftet ved konsekutive tumorvurderinger cirka hver 4. cyklus inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen med 24 cyklusser). Tumorresponsstatus blev vurderet ved en blindet, uafhængig, central gennemgang (BICR) cirka hver 4. cyklus ved brug af volumetrisk analyse af MR-scanninger. Objektiv responsrate blev vurderet i henhold til kriterierne i *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS) med to konsekutive vurderinger af delvist respons eller komplet respons ved en BICR inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen på 24 cyklusser.

Et sekundært effektmål var at bestemme varigheden af respons hos patienter, der opnåede et bekræftet objektivt respons.

Effektresultaterne er angivet i tabel 5. Mediantiden til indtræden af respons var 7,8 måneder (interval: 4,0 måneder til 19,0 måneder) i den voksne kohorte og 7,9 måneder (interval: 4,1 måneder til 18,8 måneder) i den pædiatriske kohorte. Medianvarigheden af respons blev ikke nået i nogen af kohorterne.

Tabel 5. Effektresultater i ReNeu

	Voksne (N = 58)	Pædiatriske (N = 56)
Bekræftet objektiv responsrate i henhold til REiNS ved BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % CI ^c	(29; 55)	(38; 65)
Bekræftet komplet respons, n (%)	0	0
Bekræftet delvist respons, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Responsvarighed		
DoR $\geq$ 12 måneder ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR $\geq$ 24 måneder ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; BICR = blindet, uafhængig, central gennemgang; REiNS = *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; DoR = responsvarighed

^a Bekræftet objektivt respons var defineret som to konsekutive vurderinger af delvist respons eller komplet respons ved en BICR inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen på 24 cyklusser.

^b Patienter, som ikke fik nogen MR-vurdering efter baseline eller noget bekræftet objektivt respons, blev betragtet som ikke-responderende.

^c Opnået ved brug af Clopper-Pearsons metode.

^d Responsvarighed (skæringsdato for data: juni 2024) blev vurderet ved brug af Kaplan-Meiers metode.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betinget markedsføringstilladelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mirdametinibs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgsparticipanter, patienter med NF1-PN og patienter med fremskreden cancer.

Absorption

Efter gentagne orale doser på 2 mg/m² to gange dagligt var det geometriske gennemsnit [geometrisk % variationskoefficient (CV)] for C_{max} og AUC_{last} hos voksne deltagere med NF1-PN henholdsvis 188 (52 %) ng/ml og 431 (43 %) ng × t/ml. Efter oral dosering frembragte mirdametinib maksimale *steady state*-plasmakoncentrationer (T_{max}) cirka én time efter dosering.

Indvirkning af mad

Hos raske voksne forsøgsparticipanter resulterede administration af en enkelt dosis mirdametinib på 20 mg sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold i et 43 % lavere C_{max}, hvorimod arealet

under koncentrations/-tidskurven (AUC) ikke blev signifikant ændret (AUC_{inf} faldt med 7 %). Tiden til opnåelse af maksimumkoncentrationen (T_{max}) blev forlænget med cirka 3 timer. Indvirkningen på C_{max} betragtes ikke som klinisk relevant, da der ikke er nogen virkning på den samlede eksponering.

Fordeling

Efter en enkelt oral dosis på 4 mg [¹⁴C]-mirdametinib hos raske forsøgsparticipanter var mirdametinibs tilsyneladende fordelingsvolumen 255 l. Human plasmaproteinbinding er > 99 %. Mirdametinib bindes primært til humant serumalbumin (> 99 %). Bindingen til surt α1-glykoprotein (AAG) lå i intervallet 17,2 % til 54,3 %. Blod-/plasmaforholdet for mirdametinib er 0,61.

Biotransformation

Mirdametinib metaboliseres i høj grad via glukuronidering og oxydering via enzymerne uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) og carboxylesterase (CES), hvilket frembringer henholdsvis M22 (en sekundær O-glucuronidmetabolit) og M15 (en carboxylsyremetabolit). Mindre end 10 % udskilles som uomdannet stof.

Interaktioner

Mirdametinibs indvirkning på CYP450-enzym

In vitro inducerer mirdametinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Mirdametinib inducerer CYP3A4 *in vitro*. Der er dog lavt potentiale for CYP3A4-induktion ved klinisk relevante koncentrationer.

Mirdametinibs indvirkning på UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro hæmmer mirdametinib ikke isoformerne UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 og UGT2B15 ved klinisk relevante koncentrationer.

Mirdametinibs indvirkning på lægemiddeltransportører

In vitro-studier tyder på, at mirdametinib og dets hovedmetabolit ikke hæmmer transportørerne brystcancerresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 og MATE2K.

Vurderet ud fra *in vitro*-studier er mirdametinib et substrat for transportørerne BCRP og P-gp, og dets hovedmetabolit er et substrat for BCRP, men dette er sandsynligvis ikke af klinisk relevans.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 4 mg radiomærket mirdametinib hos raske, voksne forsøgsparticipanter blev 68 % af dosen genfundet i urin (0,7 % uomdannet), mens 27 % blev genfundet i fæces (8,7 % uomdannet i urin og fæces). Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 28 timer. Den tilsyneladende systemiske clearance (CL/F) er 6,34 l/t.

Linearitet

Eksponeringen for mirdametinib, målt som C_{max} og AUC_{tau}, steg generelt proportionelt med dosis fra 1 mg én gang dagligt/to gange dagligt til 30 mg to gange dagligt. Det lineære forhold mellem dosis og eksponering blev bekræftet i farmakokinetiske populationsanalyser i dosisintervallet 1 mg til 20 mg mirdametinib to gange dagligt. Den gennemsnitlige akkumulationsratio varierede fra 1,1 til 1,9 på tværs af dosisniveauer fra 1 til 30 mg.

Steady state-koncentrationer hos patienter med NF1-PN opnås i gennemsnit cirka 6 dage efter gentagen administration.

Særlige populationer

Vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder (2 til 86 år), køn og race (72 % hvide, 11 % sorte eller afroamerikanere og 12 % asiater) ingen signifikant indflydelse på mirdametinibs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD).

Patienter med kreatininclearance, der indikerede let eller moderat nedsat nyrefunktion, deltog i kliniske studier med mirdametinib. I en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke set tegn på, at let eller moderat nedsat nyrefunktion (vurderet ud fra kreatininclearance) påvirker eksponeringen for mirdametinib.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med let nedsat leverfunktion indikerer ingen betydningsfulde virkninger på eksponeringen.

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske profil er den samme hos børn som hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Mirdametinib var ikke genotoksisk i en bakteriel revers mutationstest (Ames' test) eller i en *in vitro*-test for kromosomforandringer i humane lymfocytter, men udviste tvetydighed i en *in vivo*-mikronukleustest og en *in vivo*-undersøgelse for kromosomforandringer hos rotter. En risiko for genotoksicitet hos mennesker kunne ikke udelukkes i det kliniske eksponeringsområde.

Mirdametinib var ikke karcinogent hos transgene mus ved en dosis på 5 mg/kg/dag (3 gange den humane eksponering). Eftersom en risiko for genotoksicitet hos mennesker ikke kunne udelukkes ved klinisk eksponering, og det 2-årige karcinogenicitetsstudie hos rotter er udført ved eksponeringer under den kliniske eksponering, kunne en risiko for karcinogenicitet ikke udelukkes.

Toksicitet efter gentagne doser

I studier af toksicitet efter gentagne orale doser af op til 3 måneders varighed hos rotter og hunde forekom de primære toksiciteter som følge af MEK-hæmning i huden og mave-tarm-kanalen ved doser under den humane eksponering. I studiet af 3 måneders varighed hos rotter med mirdametinib doser, der omtrent svarede til den humane eksponering, udviste rotterne dysplasi i vækstskiverne i femur, metafysær hypocellularitet i knoglemarven i lange knogler samt metafysær fortykkelse af knogletrabekler i lange knogler. Hanrotter var mere modtagelige for disse virkninger. Disse knoglevirkninger blev ikke set hos andre arter (hunde, aber eller mus). Reversibiliteten af dysplasi i vækstskiverne blev ikke vurderet. Hos rotter blev der set systemisk mineralisering og okulære fund (uklarheder i cornea og atrofi eller udtynding af corneapitel) i studier af toksicitet efter gentagne doser ved doser under den humane eksponering. Der blev set øgede leverenzzymer (rotter) og

hepatocellulær nekrose (rotter, mus og hunde) ved eksponeringer svarende til den kliniske eksponering. I et 2-ugers studie hos cynomolgusaber blev der set galdeblæretoksicitet ved eksponeringer, der var > 2,5 gange højere end den humane eksponering.

Der blev set CNS-virkninger hos hunde i 3-måneders studiet ved eksponeringer, der var cirka 1,5 gange højere end den humane eksponering; disse virkninger hos hunde, som omfattede nedsat balance og tremor, var reversible, og der var ingen mikroskopisk korrelation.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter havde mirdametinib i en dosis på op til 1,0 mg/kg/dag (omtrent svarende til den humane eksponering ved den anbefalede dosis, vurderet ud fra AUC) ingen indvirkning på parringsaktivitet eller fertilitet hos nogen af kønnene. I et 3-måneders studie af toksicitet efter gentagne doser hos rotter forårsagede mirdametinib nedsat ovariel organvægt og øgede follikulære cyster forbundet med nedsat antal corpora lutea ved doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 gange den humane eksponering) samt testikulær hypocellularitet og nedsat vægt af bitestikler ved 1 mg/kg/dag (2,1 gange den humane eksponering).

I præliminære studier af embryoføtal udviklingstoksicitet hos drægtige rotter og kaniner forårsagede oral dosering af mirdametinib postimplantationstab (tidlige og sene resorptioner) og nedsat føtal kropsvægt ved eksponeringer under den humane eksponering ved den anbefalede dosis. I det præliminære rottestudie havde et enkelt foster ekstremitetsmisdannelse ved doser, der var 3,6 gange højere end den anbefalede humane dosis. Der er ikke udført endegyldige studier af embryoføtal udvikling og præ- og postnatal udvikling med mirdametinib.

Fototoksicitet

Mirdametinib udviste tvetydighed i en *in vitro*-fototoksicitetsanalyse af musefibroblaster ved koncentrationer, der var signifikant højere end den kliniske eksponering, og forblev ikke i huden eller øjnene hos rotter, hvilket tyder på, at der er lav risiko for fototoksicitet hos patienter, der tager mirdametinib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrik (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Brilliant blue (E133)

Prægeblæk

Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglycol (E1520)
Renset vand
Shellac (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

42 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke og induktionsforsegling af aluminiumsfolie.

1 mg hårde kapsler leveres i æsker, der indeholder én beholder med 42 kapsler.

2 mg hårde kapsler leveres i æsker, der indeholder én beholder med 42 eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg mirdametinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet.

Ovale, hvide til råhvide, dispergible tabletter (cirka 6 mm × 9 mm), der er præget med 'S' på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ezmekly som monoterapi er indiceret til behandling af symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske og voksne patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ezmekly skal iværksættes af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med NF1-relaterede tumorer.

Dosering

Den anbefalede dosis af Ezmekly er 2 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) to gange dagligt (cirka hver 12. time) i de første 21 dage af hver 28-dages cyklus. Den maksimale dosis er 4 mg to gange dagligt (se tabel 1).

Ezmekly fås også som hårde kapsler. Det anbefales at anvende de dispergible tabletter til patienter i alderen 2 til < 6 år og hos voksne, som ikke er i stand til at synke hele kapsler. Den anbefalede dosis til patienter med BSA under 0,40 m² er ikke klarlagt.

Tabel 1: Anbefalet dosis baseret på legemsoverfladeareal

Legemsoverfladeareal (BSA)	Anbefalet dosis
0,40 til 0,69 m ²	1 mg to gange dagligt
0,70 til 1,04 m ²	2 mg to gange dagligt
1,05 til 1,49 m ²	3 mg to gange dagligt
≥ 1,50 m ²	4 mg to gange dagligt

Behandlingsvarighed

Behandlingen med Ezmekly skal fortsættes indtil PN-progression eller udvikling af uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis, skal patienten ikke tage en ekstra dosis. Patienten skal fortsætte med den næste planlagte dosis.

Opkastning

Hvis patienten kaster op efter administration af Ezmekly, skal patienten ikke tage en ekstra dosis. Patienten skal fortsætte med den næste planlagte dosis. Hændelser i form af opkastning skal håndteres som klinisk indiceret, inklusive brug af antiemetika.

Dosisjusteringer

Afbrydelse og/eller dosisreduktion eller permanent seponering af Ezmekly kan være nødvendig på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 4.8). Anbefalede dosisreduktioner er angivet i tabel 2. Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der ikke tåler Ezmekly efter én dosisreduktion.

Tabel 2: Anbefalede dosisreduktioner

Legemsoverfladeareal (BSA)	Reduceret dosis	
	Morgen	Aften
0,40 til 0,69 m ²	1 mg én gang dagligt	
0,70 til 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 til 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Tabel 3 angiver, hvordan patienter skal håndteres i forhold til de bivirkninger, der er forbundet med dette lægemiddel.

Tabel 3: Anbefalede dosisændringer ved bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad^a	Anbefalet dosisændring af Ezmekly
Okulær toksicitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad ≤ 2	Fortsæt behandlingen. Overvej øjenundersøgelser hver 2. til 4. uge indtil forbedring.
Grad ≥ 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Hvis restitution indtræffer efter ≤ 14 dage: Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2). Hvis restitution indtræffer efter > 14 dage: Overvej seponering.
Asymptomatisk nethindeløsning (RPED) af enhver grad	Fortsæt behandlingen. Der skal foretages en øjenundersøgelse hver 3. uge indtil resolution.
Symptomatisk RPED	Afbryd behandlingen indtil resolution. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Retinal veneokklusion (RVO)	Seponer behandlingen permanent.
Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF) (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Asymptomatisk absolut fald i LVEF på under 20 % og over den nedre normalgrænse	Fortsæt behandlingen.
Asymptomatisk, absolut fald i LVEF på 10 % eller mere i forhold til baseline og under den nedre normalgrænse.	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Ved ethvert absolut fald i LVEF på 20 % eller mere i forhold til baseline.	Seponer behandlingen permanent.
Hudtoksicitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af grad 1 eller 2	Fortsæt behandlingen.
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af intolerabel grad 2 eller grad 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Akneiform dermatitis eller ikke-akneiformt udslæt af grad 3 eller 4	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	
Intolerabel grad 2 eller grad 3	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2).
Grad 4	Afbryd behandlingen indtil forbedring. Genoptag med reduceret dosis (se tabel 2). Overvej seponering.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter på 65 år og derover. Der er begrænsede kliniske data fra patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er der ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Ezmekly er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) eller patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), og der kan derfor ikke gives nogen dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er der ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$).

og ASAT > ULN). Ezmekly er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, og der kan derfor ikke gives nogen dosisanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ezmeklys sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ezmekly er til oral anvendelse.

De dispergible tabletter kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Ezmekly dispergible tabletter kan synkes hele, eller de kan opløses i vand inden oral administration ved hjælp af et doseringsbæger, hvis administration af hele dispergible tabletter ikke er mulig. Ezmekly oral suspension kan også administreres via en enteral ernæringssonde. For instruktioner om klargøring og administration af oral suspension, se pkt. 6.6.

Ezmekly fås også som kapsler. Det anbefales at anvende de dispergible tabletter til patienter i alderen 2 til < 6 år og hos voksne, som ikke er i stand til at synke kapsler.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Okulær toksicitet

Patienterne skal rådes til at rapportere om nye synsforstyrrelser. I kliniske studier blev der rapporteret om RVO (retinal veneokklusion) og RPED (nethindeløsning) med hyppigheden 'almindelig' hos voksne patienter, der fik Ezmekly (se pkt. 4.8).

Der skal gennemføres en omfattende oftalmologisk vurdering hos børn, unge og voksne inden iværksættelse af behandlingen, med regelmæssige mellemrum under behandlingen og når som helst, en patient rapporterer om nye eller forværrede synsforandringer, såsom sløret syn. I tilfælde af okulære bivirkninger skal behandlingen med mirdametinib afbrydes, hvorefter dosen skal reduceres, eller behandlingen skal seponeres permanent, afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad. Ved diagnosticering af RVO skal behandlingen med mirdametinib seponeres permanent. Ved diagnosticering af symptomatisk RPED skal behandlingen med mirdametinib afbrydes indtil resolution, og dosen skal reduceres ved genoptagelse af behandlingen. Hos patienter, der får diagnosticeret RPED uden nedsat synsskarphe, kan behandlingen fortsættes, men der skal gennemføres en øjenundersøgelse hver 3. uge indtil resolution (se pkt. 4.2).

Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF)

Asymptomatisk fald i LVEF ≥ 10 % i forhold til baseline forekom hos 17 % af de voksne patienter og 27 % af de pædiatriske patienter i ReNeu-studiet. Alle tilfælde af nedsat LVEF hos voksne og pædiatriske patienter i de kliniske studier var asymptomatiske (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat LVEF i anamnesen eller med en uddrivningsfraktion under den institutionelle nedre normalgrænse (LLN) ved baseline er ikke blevet undersøgt. LVEF skal vurderes ved ekkokardiogram inden iværksættelse af behandlingen for at klarlægge baselineværdierne, hver 3. måned i det første år og derefter som klinisk indiceret. Inden opstart af behandlingen skal patienten have en uddrivningsfraktion over den institutionelle LLN.

Nedsat LVEF kan håndteres ved afbrydelse af behandlingen, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Hudtoksicitet

Der blev rapporteret om hudrelaterede bivirkninger, herunder udslæt (akneiformt dermatitis og ikke-akneiforme udslæt), tør hud, pruritus, eksem og hårforandringer, i ReNeu-studiet (se pkt. 4.8).

Patienterne skal kontakte lægen eller sygeplejersken, hvis de oplever hudreaktioner. Der skal iværksættes understøttende behandling, fx brug af blødgørende cremer, ved det første tegn på hudtoksicitet. Behandlingen med mirdametinib skal afbrydes, dosisreduceres eller seponeres permanent, afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Risiko for karcinogenicitet

En potentiel risiko for karcinogenicitet hos mennesker kunne ikke udelukkes i det kliniske eksponeringsområde (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Mirdametinib bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.5 og 4.6). Både mandlige og kvindelige patienter (i den fertile alder) skal rådes til at anvende sikker kontraception.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier (se pkt. 5.2).

Andre lægemidlers indvirkning på mirdametinibs farmakokinetik

Det er påvist i *in vitro*-studier, at mirdametinib metaboliseres via flere uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT)- og carboxylesterase (CES)-enzymmer. Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af virkningen af stærke induktorer eller hæmmere af disse enzymmer. Derfor skal der udvises forsigtighed, hvis mirdametinib anvendes samtidig med lægemidler, der vides at inducere eller hæmme disse enzymmer: probenecid, diclofenac (UGT-hæmmere), rifampicin (UGT-induktor) (se pkt. 5.2).

Mirdametinibs indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Hormonelle kontrceptiva

Mirdametinibs indvirkning på eksponeringen for systemisk virkende hormonelle kontrceptiva er ikke blevet vurderet. Derfor bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til samtidigt at anvende en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mavesyrehæmmers indvirkning på mirdametinib

Samtidig brug af mirdametinib og protonpumpehæmmere, antacida eller H₂-receptorantagonister forventes ikke at have klinisk betydning, da mirdametinib ikke udviser pH-afhængig opløsning. Ezmekly kan anvendes sammen med midler, der påvirker pH i ventriklen (dvs. H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere) uden begrænsninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at Ezmekly kan forårsage fosterskade, og at de skal undgå at blive gravide, mens de får Ezmekly. Det anbefales at gennemføre en graviditetstest hos kvinder i den fertile alder inden iværksættelse af behandlingen. Både kvindelige og mandlige patienter (i den fertile alder) skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i henholdsvis 6 måneder og 3 måneder efter den sidste dosis. Mirdametinibs indvirkning på eksponeringen for systemisk virkende hormonelle kontraceptiva er ikke blevet vurderet, og derfor skal kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontraceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af mirdametinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis en kvindelig patient eller en mandlig patients kvindelige partner bliver gravid, skal hun informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om mirdametinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes, og derfor skal amning ophøre under behandling med Ezmekly og ikke genoptages før 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Vurderet ud fra fund hos dyr kan Ezmekly nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder i den fertile alder. Det er ukendt, om virkningerne på han- og hundyrenes reproduktionsorganer er reversible (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data vedrørende mirdametinibs virkning på human fertilitet. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ezmekly kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i moderat grad. Der er rapporteret om fatigue og sløret syn under behandling med mirdametinib (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever sådanne symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I den voksne NF1-patientpulje var de hyppigste bivirkninger uanset grad akneiform dermatitis (83 %), diarré (55 %), kvalme (55 %), forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (47 %), muskuloskeletale smerter (41 %), opkastning (37 %) og fatigue (36 %). De bivirkninger, der medførte seponering hos > 1 voksen patient var akneiform dermatitis, diarré, kvalme, udslæt og opkastning. Der blev rapporteret om følgende alvorlige bivirkninger: mavesmerter (3 %), muskuloskeletale smerter (1,3 %) og retinal veneokklusion (1,3 %).

I den pædiatriske NF1-patientpulje var de hyppigste bivirkninger uanset grad forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (59 %), diarré (53 %), akneiform dermatitis (43 %), muskuloskeletale smerter (41 %), mavesmerter (40 %), opkastning (40 %) og hovedpine (36 %). Der blev rapporteret om følgende alvorlige bivirkning: muskuloskeletale smerter (1,7 %).

Bivirkningstabel

Mirdametinibs sikkerhedsprofil er blevet bestemt på baggrund af evaluering af en samlet sikkerhedspopulation med 75 voksne og 58 pædiatriske patienter, der fik en dosis på 2 mg/m² to gange dagligt i de første 21 dage af hver 28-dages cyklus. Denne patientpulje omfattede 114 patienter (58 voksne, 56 pædiatriske) i ReNeu (hoveddatasæt) og 19 patienter (17 voksne, 2 pædiatriske) i NF-106.

I den voksne pulje (N = 75) var medianværdien for den totale varighed af mirdametinibbehandling 18,7 måneder (interval: 0,4 til 45,6 måneder).

I den pædiatriske pulje (N = 58, herunder 32 patienter i alderen ≥ 2 til 11 år) var medianværdien for den totale varighed af mirdametinibbehandling 21,9 måneder (interval: 1,6 til 40,1 måneder).

De identificerede bivirkninger i sikkerhedspopulationen er angivet i tabel 4.

Bivirkningerne er angivet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er de foretrukne termer angivet efter faldende hyppighed og dernæst efter faldende alvorlighedsgrad. Hyppighederne af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 4. Indberettede bivirkninger i sikkerhedspopulationen

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
Infektioner og parasitære sygdomme	Paronyki	Almindelig (3 %)	-	Meget almindelig (33 %)	-
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig (16 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (36 %)	Almindelig (2 %)
Øjne	Sløret syn	Almindelig (9 %)	-	Almindelig (7 %)	-
	Retinal veneokklusion	Almindelig (3 %)	Almindelig (1 %)	-	-
	RPED (nethindeløsning)	Almindelig (1 %)	-	-	-
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (55 %)	-	Meget almindelig (53 %)	Almindelig (5 %)
	Kvalme	Meget almindelig (55 %)	-	Meget almindelig (29 %)	-
	Opkastning	Meget almindelig (37 %)	-	Meget almindelig (40 %)	-

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
	Mavesmerter ^a	Meget almindelig (20 %)	Almindelig (4 %)	Meget almindelig (40 %)	Almindelig (3 %)
	Obstipation	Meget almindelig (19 %)	-	Meget almindelig (10 %)	-
	Mundtørhed	Almindelig (7 %)	-	-	-
	Stomatitis ^b	Almindelig (5 %)	-	Meget almindelig (19 %)	-
Hud og subkutane væv	Akneiform dermatitis	Meget almindelig (83 %)	Almindelig (7 %)	Meget almindelig (43 %)	Almindelig (2 %)
	Udslæt ^c	Meget almindelig (17 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (33 %)	Almindelig (2%)
	Tør hud	Meget almindelig (13 %)	-	Meget almindelig (17 %)	-
	Alopeeci	Meget almindelig (12 %)	-	Meget almindelig (14 %)	-
	Pruritus	Meget almindelig (13 %)	-	Meget almindelig (12 %)	-
	Eksem	Almindelig (3 %)	-	Meget almindelig (14 %)	-
	Ændringer i hårfarve	Almindelig (1 %)	-	Meget almindelig (12 %)	-
	Abnorm hårtekstur	Almindelig (1 %)	-	Almindelig (5 %)	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ^d	Meget almindelig (41 %)	Almindelig (7 %)	Meget almindelig (41 %)	Almindelig (2 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue	Meget almindelig (36 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (12 %)	-
	Perifert ødem ^e	Meget almindelig (12 %)	-	Almindelig (5 %)	-

MedDRA-SOC	MedDRA-term	Voksen pulje (N = 75)		Pædiatrisk pulje (N = 58)	
		Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-grad 3 og derover
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Meget almindelig (47 %)	Almindelig (3 %)	Meget almindelig (59 %)	Almindelig (5 %)
	Forhøjet ASAT	Meget almindelig (16 %)	-	Almindelig (9 %)	-
	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Meget almindelig (14 %)	-	Meget almindelig (24 %)	-
	Nedsat uddrivningsfraktion	Meget almindelig (12 %)	-	Meget almindelig (26 %)	Almindelig (2 %)
	Nedsat neutrofilantal	Almindelig (8 %)	Almindelig (1 %)	Meget almindelig (30 %)	Meget almindelig (11 %)
	Nedsat leukocytantal	Almindelig (7 %)	-	Meget almindelig (39 %)	-
	Forhøjet ALAT	Almindelig (7 %)	-	Meget almindelig (21 %)	-

^a Mavesmerter omfatter mavesmerter og øvre mavesmerter.

^b Stomatitis omfatter stomatitis, mundsår, aftøse sår.

⁸ Udslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, eksfoliativt udslæt, papler, makuløst udslæt, kløende udslæt.

^d Muskuloskeletale smerter omfatter muskuloskeletale smerter, myalgi, ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmerter, artralgi, knoglesmerter.

^e Perifert ødem omfatter perifert ødem, perifer hævelse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Okulær toksicitet

I ReNeu-studiet blev der set retinal veneokklusion (RVO) hos 3 % af de voksne patienter, herunder RVO af grad 3 hos 1,7 % af patienterne, hvilket medførte permanent seponering. Asymptomatisk nethindeløsning (RPED) af grad 1 forekom hos 1,7 % af patienterne og blev håndteret uden dosisændringer. 12 % af de voksne patienter rapporterede om sløret syn. Mediantiden til første indtræden af okulær toksicitet hos voksne var 147 dage. Mediantiden til resolution var 267 dage. Hos disse voksne rapporterede 38 % af patienterne om resolution af okulær toksicitet, mens 25 % rapporterede om resolution af hændelserne med sequelae.

7 % af de pædiatriske patienter rapporterede om sløret syn. Mediantiden til første indtræden af sløret syn var 161 dage hos pædiatriske patienter. Mediantiden til resolution var 29 dage. Alle pædiatriske patienter rapporterede om resolution af hændelserne med sløret syn (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (LVEF)

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om asymptomatisk nedsat LVEF hos 16 % af de voksne. Kun én ud af disse patienter rapporterede om en LVEF til < 50 %, som medførte seponering efterfulgt af tilbagevenden til normale værdier. Fem ud af de resterende voksne patienter med nedsat LVEF fik afbrudt behandlingen, og én patient fik en dosisreduktion. Mediantiden til første indtræden af nedsat LVEF hos voksne var 70 dage. Nedsat LVEF forsvandt hos 89 % af de voksne patienter.

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om asymptomatisk nedsat LVEF hos 27 % af de pædiatriske patienter. Én ud af disse patienter rapporterede om en LVEF til < 50 %, som vendte tilbage til normalværdien uden dosisændringer. Én patient havde nedsat LVEF af grad 3, som forsvandt uden dosisændringer, og en anden patient med nedsat LVEF af grad 2 fik afbrudt behandlingen. Hos de resterende 12 patienter var hændelserne med nedsat LVEF af grad 2, og der blev ikke ændret ved studiebehandlingen som reaktion på nogen af disse hændelser. Mediantiden til første indtræden af nedsat LVEF hos pædiatriske patienter var 132 dage. Nedsat LVEF forsvandt hos 67 % af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hudtoksicitet

I ReNeu-studiet forekom akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt hos 90 % af de voksne patienter. Akneiform dermatitis og andre udslæt af grad 3 forekom hos henholdsvis 9 % og 1,7 % af de voksne patienter. Udslættene medførte seponering hos 10 % af de voksne og dosisreduktion hos 10 % af de voksne. Mediantiden til første indtræden af udslæt var 9 dage hos voksne patienter. Mediantiden til resolution var 115 dage. Hos disse voksne patienter rapporterede 33 (64 %) om resolution af deres udslæt, 3 (6 %) rapporterede om resolution med sequelae, og 8 (15 %) rapporterede om aftagende udslæt.

I ReNeu-studiet forekom akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt hos 70 % af de pædiatriske patienter. Akneiform dermatitis og ikke-akneiforme udslæt af grad 3 forekom hos henholdsvis 1,8 % og 1,8 % af de voksne patienter. Udslættene medførte seponering hos 4 % af de pædiatriske patienter og dosisreduktion hos 4 % af de pædiatriske patienter. Akneiform dermatitis forekom med en højere hyppighed hos patienter i alderen 12 til 17 år, mens andre udslæt forekom med en højere hyppighed hos patienter i alderen 2 til 11 år. Mediantiden til første indtræden af udslæt hos pædiatriske patienter var 15 dage. Mediantiden til resolution var 155 dage. Hos disse pædiatriske patienter rapporterede 27 (69 %) om resolution af deres udslæt, og 3 (8 %) rapporterede om aftagende udslæt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Muskuloskeletale smerter

I ReNeu-studiet blev der rapporteret om muskuloskeletale smerter (herunder muskuloskeletale smerter, myalgi, ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmerter, artralgi og knoglesmerter) hos 41 % af de voksne patienter og 41 % af de pædiatriske patienter. Samtidig medicinering til behandling af muskuloskeletale smerter omfattede non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, ikke-opioide analgetika og glukokortikoider. Muskuloskeletale smerter skal behandles som klinisk indiceret.

Forhøjet ASAT og ALAT

I ReNeu-studiet blev der set laboratorieforandringer i form af forhøjet ALAT hos 9 % af de voksne patienter og 21 % af de pædiatriske patienter. Laboratorieforandringer i form af forhøjet ASAT forekom hos 18 % af de voksne patienter og 9 % af de pædiatriske patienter. Alle hændelserne var af mild til moderat sværhedsgrad, og der blev ikke rapporteret om nogen hændelser af grad 3. Forhøjet ALAT og ASAT medførte ikke seponering, dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen. Forhøjet ALAT og ASAT skal monitoreres og håndteres som klinisk indiceret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres nøje for tegn og symptomer på bivirkninger og om nødvendigt modtage understøttende behandling og passende monitorering. Dialyse er ikke effektivt til behandling af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer; mitogen-aktiverede proteinkinase (MEK)-hæmmere, ATC-kode: L01EE05

Virkningsmekanisme

Mirdametinib er en selektiv, ikke-kompetitiv hæmmer af mitogen-aktiveret proteinkinase 1 og 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokerer MEK-aktiviteten og RAS-RAF-MEK-signalvejen. MEK-hæmning blokerer dermed proliferation og overlevelse af tumorceller, i hvilke RAF-MEK-ERK-signalvejen er aktiveret.

Klinisk virkning

Mirdametinibs virkning er blevet vurderet hos 114 patienter i ReNeu, et ublindat, enkeltarmet fase 2-multicenterstudie hos patienter i alderen ≥ 2 år med symptomatisk inoperabel NF1-PN med signifikant morbiditet til følge. Inoperabel PN var defineret som PN, der ikke kan fjernes komplet ved kirurgi uden risiko for betydelig morbiditet på grund af: indeslutning af eller nær afstand til vitale strukturer, invasivitet eller høj vaskularitet i PN. Patienterne fik Ezmekly 2 mg/m² oralt to gange dagligt i de første 21 dage i hver 28-dages cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 58 voksne patienter fik Ezmekly. Medianalderen var 34,5 år (interval 18 til 69 år), 85 % var kauasiere, 64 % var kvinder, og 3,4 % var over 65 år. Cirka halvdelen af patienterne (53 %) havde progredierende PN ved studieindtræden, 48 % havde tumor i hoved og hals, og 69 % havde gennemgået tidligere kirurgi. Alle patienterne havde signifikante morbiditeter. De hyppigst rapporterede morbiditeter var smerter (90 %), vansiring eller major deformitet (52 %) og motorisk dysfunktion (40 %).

I alt 56 pædiatriske patienter fik Ezmekly: 57 % var i alderen 2 til 11 år, og 43 % var i alderen 12 til 17 år. Medianalderen var 10,0 år (interval 2 til 17 år); 66 % var kauasiere, og 54 % var piger. Halvdelen af deltagerne (50 %) havde tumor i hoved og hals, de fleste deltagere havde progredierende PN ved studieindtræden (63 %), og 36 % havde gennemgået tidligere kirurgi. Størstedelen af patienterne (96 %) havde signifikante morbiditeter. De hyppigst rapporterede morbiditeter var smerter (70 %), vansiring eller major deformitet (50 %) og motorisk dysfunktion (27 %).

Det primære effektendepunkt var bekræftet objektiv responsrate (ORR), defineret som procentdelen af patienter med komplet respons (forsvinden af mål-PN) eller bekræftet delvist respons (≥ 20 % reduktion i PN-volumen, bekræftet ved konsekutive tumorvurderinger cirka hver 4. cyklus inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen med 24 cyklusser). Tumorresponsstatus blev vurderet ved en blindet, uafhængig, central gennemgang (BICR) cirka hver 4. cyklus ved brug af volumetrisk analyse af MR-scanninger. Objektiv responsrate blev vurderet i henhold til kriterierne i *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS) med to konsekutive vurderinger af delvist respons eller komplet respons ved en BICR inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen på 24 cyklusser.

Et sekundært effektmål var at bestemme varigheden af respons hos patienter, der opnåede et bekræftet objektivt respons.

Effektresultaterne er angivet i tabel 5. Mediantiden til indtræden af respons var 7,8 måneder (interval: 4,0 måneder til 19,0 måneder) i den voksne kohorte og 7,9 måneder (interval: 4,1 måneder til 18,8 måneder) i den pædiatriske kohorte. Medianvarigheden af respons blev ikke nået i nogen af kohorterne.

Tabel 5. Effektresultater i ReNeu

	Voksne (N = 58)	Pædiatriske (N = 56)
Bekræftet objektiv responsrate i henhold til REiNS ved BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % CI ^c	(29; 55)	(38; 65)
Bekræftet komplet respons, n (%)	0	0
Bekræftet delvist respons, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Responsvarighed		
DoR ≥ 12 måneder ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 måneder ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; BICR = blindet, uafhængig, central gennemgang; REiNS = *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; DoR = responsvarighed

^a Bekræftet objektivt respons var defineret som to konsekutive vurderinger af delvist respons eller komplet respons ved en BICR inden for 2-6 måneder i løbet af behandlingsfasen på 24 cyklusser.

^b Patienter, som ikke fik nogen MR-vurdering efter baseline eller noget bekræftet objektivt respons, blev betragtet som ikke-responderende.

^c Opnået ved brug af Clopper-Pearsons metode.

^d Responsvarighed (skæringsdato for data: juni 2024) blev vurderet ved brug af Kaplan-Meiers metode.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betinget markedsføringstilladelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mirdametinibs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgsparticipanter, patienter med NF1-PN og patienter med fremskreden cancer.

Absorption

Efter gentagne orale doser på 2 mg/m² to gange dagligt var det geometriske gennemsnit [geometrisk % variationskoefficient (CV)] for C_{max} og AUC_{last} hos voksne deltagere med NF1-PN henholdsvis 188 (52 %) ng/ml og 431 (43 %) ng × t/ml. Efter oral dosering frembragte mirdametinib maksimale *steady state*-plasmakoncentrationer (T_{max}) cirka én time efter dosering.

Indvirkning af mad

Hos raske voksne forsøgspartagere resulterede administration af en enkelt dosis mirdametinib på 20 mg sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold i et 43 % lavere C_{max} , hvorimod arealet under koncentrations-/tidskurven (AUC) ikke blev signifikant ændret (AUC_{inf} faldt med 7 %). Tiden til opnåelse af maksimumkoncentrationen (T_{max}) blev forlænget med cirka 3 timer. Indvirkningen på C_{max} betragtes ikke som klinisk relevant, da der ikke er nogen virkning på den samlede eksponering.

Fordeling

Efter en enkelt oral dosis på 4 mg [^{14}C]-mirdametinib hos raske forsøgspartagere var mirdametinibs tilsyneladende fordelingsvolumen 255 l. Human plasmaproteinbinding er > 99 %. Mirdametinib bindes primært til humant serumalbumin (> 99 %). Bindingen til surt α 1-glykoprotein (AAG) lå i intervallet 17,2 % til 54,3 %. Blod-/plasmaforholdet for mirdametinib er 0,61.

Biotransformation

Mirdametinib metaboliseres i høj grad via glukuronidering og oxydering via enzymerne uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) og carboxylesterase (CES), hvilket frembringer henholdsvis M22 (en sekundær O-glucuronidmetabolit) og M15 (en carboxylsyremetabolit). Mindre end 10 % udskilles som uomdannet stof.

Interaktioner

Mirdametinibs indvirkning på CYP450-enzym

In vitro inducerer mirdametinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Mirdametinib inducerer CYP3A4 *in vitro*. Der er dog lavt potentiale for CYP3A4-induktion ved klinisk relevante koncentrationer.

Mirdametinibs indvirkning på UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro hæmmer mirdametinib ikke isoformerne UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 og UGT2B15 ved klinisk relevante koncentrationer.

Mirdametinibs indvirkning på lægemiddeltransportører

In vitro-studier tyder på, at mirdametinib og dets hovedmetabolit ikke hæmmer transportørerne brystcancerresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 og MATE2K.

Vurderet ud fra *in vitro*-studier er mirdametinib et substrat for transportørerne BCRP og P-gp, og dets hovedmetabolit er et substrat for BCRP, men dette er sandsynligvis ikke af klinisk relevans.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 4 mg radiomærket mirdametinib hos raske, voksne forsøgspartagere blev 68 % af dosen genfundet i urin (0,7 % uomdannet), mens 27 % blev genfundet i fæces (8,7 % uomdannet i urin og fæces). Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 28 timer. Den tilsyneladende systemiske clearance (CL/F) er 6,34 l/t.

Linearitet

Eksponeringen for mirdametinib, målt som C_{max} og AUC_{tau}, steg generelt proportionelt med dosis fra 1 mg én gang dagligt/to gange dagligt til 30 mg to gange dagligt. Det lineære forhold mellem dosis og eksponering blev bekræftet i farmakokinetiske populationsanalyser i dosisintervallet 1 mg til 20 mg mirdametinib to gange dagligt. Den gennemsnitlige akkumulationsratio varierede fra 1,1 til 1,9 på tværs af dosisniveauer fra 1 til 30 mg.

Steady state-koncentrationer hos patienter med NF1-PN opnås i gennemsnit cirka 6 dage efter gentagen administration.

Særlige populationer

Vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder (2 til 86 år), køn og race (72 % hvide, 11 % sorte eller afroamerikanere og 12 % asiater) ingen signifikant indflydelse på mirdametinibs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD).

Patienter med kreatininclearance, der indikerede let eller moderat nedsat nyrefunktion, deltog i kliniske studier med mirdametinib. I en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke set tegn på, at let eller moderat nedsat nyrefunktion (vurderet ud fra kreatininclearance) påvirker eksponeringen for mirdametinib.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med let nedsat leverfunktion indikerer ingen betydningsfulde virkninger på eksponeringen.

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske profil er den samme hos børn som hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Mirdametinib var ikke genotoksisk i en bakteriel revers mutationstest (Ames' test) eller i en *in vitro*-test for kromosomforandringer i humane lymfocytter, men udviste tvetydighed i en *in vivo*-mikronukleustest og en *in vivo*-undersøgelse for kromosomforandringer hos rotter. En risiko for genotoksicitet hos mennesker kunne ikke udelukkes i det kliniske eksponeringsområde.

Mirdametinib var ikke karcinogent hos transgene mus ved en dosis på 5 mg/kg/dag (3 gange den humane eksponering). Eftersom en risiko for genotoksicitet hos mennesker ikke kunne udelukkes ved klinisk eksponering, og det 2-årige karcinogenicitetsstudie hos rotter er udført ved eksponeringer under den kliniske eksponering, kunne en risiko for karcinogenicitet ikke udelukkes.

Toksicitet efter gentagne doser

I studier af toksicitet efter gentagne orale doser af op til 3 måneders varighed hos rotter og hunde forekom de primære toksiciteter som følge af MEK-hæmning i huden og mave-tarm-kanalen ved doser under den humane eksponering. I studiet af 3 måneders varighed hos rotter med mirdametinib i doser, der omtrent svarede til den humane eksponering, udviste rotterne dysplasi i vækstskiverne i femur, metafysær hypocellularitet i knoglemarven i lange knogler samt metafysær fortykkelse af knogletrabekler i lange knogler. Hanrotter var mere modtagelige for disse virkninger. Disse knoglevirkninger blev ikke set hos andre arter (hunde, aber eller mus). Reversibiliteten af dysplasi i vækstskiverne blev ikke vurderet. Hos rotter blev der set systemisk mineralisering og okulære fund (uklarheder i cornea og atrofi eller udtynding af corneaeptel) i studier af toksicitet efter gentagne doser ved doser under den humane eksponering.

Der blev set øgede leverenzymmer (rotter) og hepatocellulær nekrose (rotter, mus og hunde) ved eksponeringer svarende til den kliniske eksponering. I et 2-ugers studie hos cynomolgusaber blev der set galdeblæretoksicitet ved eksponeringer, der var > 2,5 gange højere end den humane eksponering.

Der blev set CNS-virkninger hos hunde i 3-måneders studiet ved eksponeringer, der var cirka 1,5 gange højere end den humane eksponering; disse virkninger hos hunde, som omfattede nedsat balance og tremor, var reversible, og der var ingen mikroskopisk korrelation.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter havde mirdametinib i en dosis på op til 1,0 mg/kg/dag (omtrent svarende til den humane eksponering ved den anbefalede dosis, vurderet ud fra AUC) ingen indvirkning på parringsaktivitet eller fertilitet hos nogen af kønnene. I et 3-måneders studie af toksicitet efter gentagne doser hos rotter forårsagede mirdametinib nedsat ovariel organvægt og øgede follikulære cyster forbundet med nedsat antal corpora lutea ved doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 gange den humane eksponering) samt testikulær hypocellularitet og nedsat vægt af bitestikler ved 1 mg/kg/dag (2,1 gange den humane eksponering).

I præliminære studier af embryoføtal udviklingstoksicitet hos drægtige rotter og kaniner forårsagede oral dosering af mirdametinib postimplantationstab (tidlige og sene resorptioner) og nedsat føtal kropsvægt ved eksponeringer under den humane eksponering ved den anbefalede dosis. I det præliminære rottestudie havde et enkelt foster ekstremitetsmisdannelse ved doser, der var 3,6 gange højere end den anbefalede humane dosis. Der er ikke udført endegyldige studier af embryoføtal udvikling og præ- og postnatal udvikling med mirdametinib.

Fototoksicitet

Mirdametinib udviste tvetydighed i en *in vitro*-fototoksicitetsanalyse af musefibroblaster ved koncentrationer, der var signifikant højere end den kliniske eksponering, og forblev ikke i huden eller øjnene hos rotter, hvilket tyder på, at der er lav risiko for fototoksicitet hos patienter, der tager mirdametinib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrium (E468)
Sucralose (E955)
Magnesiumstearat (E572)

Vindruearoma:

Glucose, flydende, tørret
Naturlig aroma
Modificeret majsstivelse (E1422)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Seks timer efter opløsning af tablet(ter) i vand.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke og induktionsforsegling af aluminiumsfolie. Beholderne indeholder en vatspiral.

Én æske indeholder én beholder med 42 eller 84 dispergible tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af oral suspension

Patienterne skal instrueres i, at det ordinerede antal dispergible tablet(ter) skal opløses helt i en lille mængde drikkevand (cirka 5 til 10 ml) i et doseringsbæger, hvis de skal indtages som en oral suspension. Væsken omrøres forsigtigt, indtil der ikke er nogen klumper tilbage, og indtages oralt. Alternativt kan væsken trække op i en oral sprøjte og indgives.

Administration af oral suspension via doseringsbæger

Efter indtagelse af suspensionen i doseringsbægeret eller den orale sprøjte, skal doseringsbægeret (eller sprøjten) skylles efter med en lille mængde drikkevand (cirka 5 til 10 ml), som administreres for at sikre, at hele dosen bliver indtaget. Dosen må kun klargøres med vand.

Administration af oral suspension via enteral ernæringssonde

I tilfælde af administration ved brug af en enteral ernæringssonde skal sundhedspersonen vælge en passende, kommercielt tilgængelig, gastrisk eller nasogastrisk sonde (sonde i French-størrelse 8 eller større). Enterale ernæringssonder fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) og polyurethan (PUR) er påvist at være forlignelige med den orale suspension. Den orale suspension skal trækkes op i sprøjten efter opløsning i 5-10 ml vand, som beskrevet ovenfor, og injiceres i en enteral ernæringssonde med sprøjten i vandret position. Efter administration af den orale suspension trækkes der endnu 5-10 ml vand op i sprøjten, som trykkes igennem ernæringssonden for at sikre, at eventuelt resterende lægemiddel bliver administreret til patienten.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte mirdametinibs virkning og sikkerhed ved behandling af symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske og voksne patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende en opdateret analyse af studiet MEK-NF-201 med en skæringsdato for data den 22. december 2028, som tilvejebringer yderligere 5 års opfølgning.	Juni 2029
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at bekræfte mirdametinibs langsigtede sikkerhed ved behandling af symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pædiatriske og voksne patienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et studie hos patienter med NF1, som har fået ordineret mindst én dosis mirdametinib, og som er i alderen 2 år og derover ved opstart af mirdametinib.	August 2033

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KAPSLER 1 MG YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg hårde kapsler
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 1 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
42 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ezmecky 1 mg kapsel

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KAPSLER 1 MG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg kapsler
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver kapsel indeholder 1 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsler
42 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

SpringWorks Therapeutics

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KAPSLER 2 MG YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 2 mg hårde kapsler
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 2 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel.
42 hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/004 42 hårde kapsler
EU/1/25/1950/005 84 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ezmekly 2 mg kapsel

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**KAPSLER 2 MG ETIKET PÅ BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 2 mg kapsler
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver kapsel indeholder 2 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler
42 kapsler
84 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne må ikke deles, knuses eller tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/004 42 kapsler

EU/1/25/1950/005 84 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

DISPERGIBLE TABLETTER 1 MG YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergibel tablet
42 dispergible tabletter
84 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Synkes hele eller opløses i vand.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/001 42 dispergible tabletter
EU/1/25/1950/002 84 dispergible tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

DISPERGIBLE TABLETTER 1 MG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter
mirdametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg mirdametinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergibel tablet
42 dispergible tabletter
84 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Synkes hele eller opløses i vand.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1950/001 42 dispergible tabletter

EU/1/25/1950/002 84 dispergible tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ezmekly 1 mg hårde kapsler

Ezmekly 2 mg hårde kapsler

mirdametinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn) begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du (eller dit barn) begynder at tage Ezmekly
3. Sådan skal du tage Ezmekly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ezmekly indeholder det aktive stof mirdametinib og hæmmer mitogen-aktiveret proteinkinase (MEK).

Ezmekly anvendes til behandling af plexiforme neurofibromer hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover med en genetisk sygdom kaldet neurofibromatose type 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutation (forandring) i det gen, der koder for proteinet neurofibromin. Dette medfører tab af dette protein, hvilket gør det muligt for tumorer at vokse på nerverne i kroppen. Ezmekly virker ved at blokere visse proteiner, der er involveret i væksten af disse tumorceller, så de kan forventes at blive mindre.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Ezmekly virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du (eller dit barn) begynder at tage Ezmekly

Tag ikke Ezmekly

- hvis du (eller dit barn) er allergisk over for mirdametinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Ezmekly, eller hvis noget af følgende sker for dig (eller dit barn) under behandlingen med Ezmekly. Lægen kan beslutte at nedsætte dosen eller at stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent:

- **Øjenproblemer**

Ezmekly kan forårsage øjenproblemer, som kan medføre blindhed (se afsnit 4 'Bivirkninger'). En læge (øjenspecialist) vil kontrollere dit syn (dit barns syn) før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen. Kontakt straks lægen, hvis du får sløret syn eller andre synsforstyrrelser under behandlingen.

- **Hjerteproblemer**

Ezmekly kan reducere den mængde blod, som dit hjerte pumper rundt (se afsnit 4 'Bivirkninger'). I kliniske studier af Ezmekly i den anbefalede dosis medførte dette ingen symptomer, men det kan medføre træthed. Kontakt lægen, hvis du føler dig træt. Lægen vil kontrollere din hjertefunktion før og under behandlingen med Ezmekly.

- **Hududslæt**

Hududslæt er meget almindelige med Ezmekly og kan også optræde i svær grad. Kontakt lægen, hvis du får hududslæt. Hududslættet kan være knudret eller ligne akne (se afsnit 4 'Bivirkninger'). Lægen kan give dig vejledning i håndtering af hududslættet, herunder behandling (f.eks. creme).

- **Graviditet**

Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten. Kontakt straks lægen, hvis du eller din partner bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel. Se afsnittet 'Graviditet, amning og frugtbarhed' nedenfor.

Børn under 2 år

Du må ikke give Ezmekly til børn under 2 år. Det er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ezmekly

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder naturlægemidler, mens du får Ezmekly.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten. Det kan skade dit ufødte barn.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil muligvis bede dig om at tage en graviditetstest inden opstart af behandlingen.

Du eller din partner må ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention (svangerskabsforebyggelse). Se 'Prævention - Oplysninger til kvinder og mænd' nedenfor.

Kontakt straks lægen, hvis du eller din partner bliver gravid under behandlingen.

Prævention - Oplysninger til kvinder og mænd

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i 6 måneder efter den sidste dosis. Hvis du er mand, og din partner kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i 3 måneder efter den sidste dosis. Det vides ikke, om Ezmekly nedsætter virkningen af hormonelle præventionsmidler. Fortæl det til lægen, hvis du eller din partner bruger et hormonelt præventionsmiddel, da lægen muligvis vil anbefale brug af ekstra prævention (fx kondom).

Amning

Det vides ikke, om Ezmekly går over i modermælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Du må ikke amme, mens du tager Ezmekly, og i en uge efter den sidste dosis Ezmekly.

Frugtbarhed (evne til at få børn)

Ezmekly kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Drøft dette med lægen, før du starter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ezmekly kan forårsage bivirkninger, herunder fatigue (træthed eller svaghed) og sløret syn (se afsnit 4 'Bivirkninger'), som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undlad at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller har problemer med dit syn (såsom sløret syn).

Ezmekly indeholder natrium

Hver kapsel indeholder mindre end 23 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt), dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Ezmekly

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Lægen vil beregne den korrekte dosis til dig (eller dit barn) på baggrund af din højde og vægt. Den anbefalede maksimumdosis er 8 mg om dagen (4 mg hver 12. time). Lægen vil fortælle dig, hvor mange Ezmekly kapsler, du skal tage.

Sådan skal du tage kapslerne

- Tag Ezmekly gennem munden to gange om dagen med cirka 12 timers mellemrum. Du skal tage dette lægemiddel hver dag i 21 dage og derefter stoppe med at tage det i 7 dage. Hver periode på 28 dage kaldes en 'behandlingscyklus'.
- Du kan tage Ezmekly med eller uden mad.
- Kapslerne skal synkes hele med vand.
- Kapslerne må ikke tygges, deles eller åbnes.
- Du kan fortsætte med at tage dette lægemiddel i behandlingscyklusser, indtil din sygdom bliver værre, eller du får uacceptable bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte, at din dosis skal sættes ned, eller at du skal stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').
- Ezmekly fås også som dispergible tabletter. Lægen vil beslutte hvilken formulering, der er bedst for dig.

Hvis du (eller dit barn) får opkastning efter indtagelse af Ezmekly

Hvis du får opkastning, efter du har taget Ezmekly, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis du (eller dit barn) har taget for meget Ezmekly

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for meget Ezmekly.

Hvis du (eller dit barn) har glemt at tage Ezmekly

Hvis du glemmer at tage en dosis af Ezmekly, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det normale tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du (eller dit barn) holder op med at tage Ezmekly

Du må ikke stoppe med at tage Ezmekly, medmindre lægen siger det, da det kan forværre din sygdom.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen, hvis du oplever nogen bivirkninger. Lægen vil muligvis sætte din behandling med Ezmekly på pause, indtil symptomerne er blevet bedre, og/eller nedsætte din dosis (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage kapslerne”).

Alvorlige bivirkninger

Øjenproblemer (almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Ezmekly kan forårsage øjenproblemer hos voksne og børn. Nogle af disse øjenproblemer kan medføre en blokering af den vene, der dræner øjet (retinal veneokklusion eller løsning af forskellige lag i øjet (nethindeløsning)). Kontakt straks lægen, hvis du får sløret syn eller andre synsforstyrrelser under behandlingen. Lægen vil måske fortælle dig, at du skal stoppe med at tage dette lægemiddel, eller henvise dig til en specialist, hvis du udvikler symptomer, herunder:

- sløret syn
- eller andre synsforstyrrelser (såsom nedsat syn eller farvede pletter i synsfeltet)

Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af de alvorlige bivirkninger ovenfor.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger.

Voksne

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede, aknelignende knopper (akneiform dermatitis)
- diarré
- øget blodniveau af kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne
- kvalme
- opkastning
- muskel- eller knoglesmerter
- træthed, manglende energi (fatigue)
- mavesmerter
- forstoppelse
- udslæt
- hovedpine
- øget niveau af leverenzymmer, hvilket ses i blodprøver
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)
- et fald i den mængde blod, som hjertet pumper rundt (nedsat uddrivningsfraktion i venstre hjertekammer)
- tør hud
- kløe
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat blodniveau af neutrofiler og leukocytter (typer af hvide blodlegemer, der hjælper med at bekæmpe infektioner)
- mundsår (stomatitis)
- mundtørhed
- infektion omkring neglene (paronyki)

- tørt eller kløende hududslæt (eksem)
- ændringer i hårfarve
- ændringer i hårtekstur

Børn

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- øget blodniveau af kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne
- diarré
- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede, aknelignende knopper (akneiform dermatitis)
- muskel- eller knoglesmerter
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- et fald i den mængde blod, som hjertet pumper rundt (nedsat uddrivningsfraktion)
- hovedpine
- udslæt
- infektion omkring neglene (paronyki)
- nedsat blodniveau af neutrofiler og leukocytter (typer af hvide blodlegemer, der hjælper med at bekæmpe infektioner)
- mundsår (stomatitis)
- øget niveau af leverenzymmer, hvilket ses i blodprøver
- tør hud
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- tørt eller kløende hududslæt (eksem)
- kløe
- ændringer i hårfarve
- træthed, manglende energi (fatigue)
- forstoppelse

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- ændringer i hårtekstur
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ezmekly indeholder:

Aktivt stof: mirdametinib.

Ezmekly 1 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 2 mg mirdametinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmelloseatrium (E468) (se afsnit 2 'Ezmekly indeholder natrium')
Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Brilliant blue (E133)

Prægeblæk

Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglycol (E1520)
Renset vand
Shellac (E904)
Titandioxid (E171)

Udseende og pakningsstørrelser

Ezmekly 1 mg hårde kapsler (kapsler)
Kapsel bestående af en lysegrøn, uigennemsigtig underdel og overdel, der er påtrykt 'MIR 1 mg' med hvidt blæk på overdelen.

Ezmekly 2 mg hårde kapsler (kapsler)
Kapsel bestående af en hvid, uigennemsigtig underdel og en blågrøn, uigennemsigtig overdel, der er påtrykt 'MIR 2 mg' med hvidt blæk på overdelen.

Ezmekly er pakket i plastbeholdere med børnesikret lukke og induktionsforsegling af aluminiumsfolie.

Ezmekly 1 mg hårde kapsler udleveres i en æske, der indeholder én beholder med 42 kapsler.
Ezmekly 2 mg hårde kapsler udleveres i en æske, der indeholder én beholder med 42 eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland
Tlf: +49 800 428 3289

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Indlægsseddel: Information til patienten

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter mirdametinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn) begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig (eller dit barn) personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du (eller dit barn) begynder at tage Ezmekly
3. Sådan skal du tage Ezmekly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ezmekly indeholder det aktive stof mirdametinib og hæmmer mitogen-aktiveret proteinkinase (MEK).

Ezmekly anvendes til behandling af plexiforme neurofibromer hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover med en genetisk sygdom kaldet neurofibromatose type 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutation (forandring) i det gen, der koder for proteinet neurofibromin. Dette medfører tab af dette protein, hvilket gør det muligt for tumorer at vokse på nerverne i kroppen. Ezmekly virker ved at blokere visse proteiner, der er involveret i væksten af disse tumorceller, så de kan forventes at blive mindre.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Ezmekly virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du (eller dit barn) begynder at tage Ezmekly

Tag ikke Ezmekly

hvis du (eller dit barn) er allergisk over for mirdametinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Ezmekly, eller hvis noget af følgende sker for dig (eller dit barn) under behandlingen med Ezmekly. Lægen kan beslutte at nedsætte dosen eller at stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent:

Øjenproblemer

Ezmekly kan forårsage øjenproblemer, som kan medføre blindhed (se afsnit 4 'Bivirkninger'). En læge (øjenspecialist) vil kontrollere dit syn (dit barns syn) før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen. Kontakt straks lægen, hvis du får sløret syn eller andre synsforstyrrelser under behandlingen.

Hjerteproblemer

Ezmekly kan reducere den mængde blod, som dit hjerte pumper rundt (se afsnit 4 'Bivirkninger'). I kliniske studier af Ezmekly i den anbefalede dosis medførte dette ingen symptomer, men det kan medføre træthed. Kontakt lægen, hvis du føler dig træt. Lægen vil kontrollere din hjertefunktion før og under behandlingen med Ezmekly.

Hududslæt

Hududslæt er meget almindelige med Ezmekly og kan også optræde i svær grad. Kontakt lægen, hvis du får hududslæt. Hududslættet kan være knudret eller ligne akne (se afsnit 4 'Bivirkninger'). Lægen kan give dig vejledning i håndtering af hududslættet, herunder behandling (f.eks. creme).

Graviditet

Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten. Kontakt straks lægen, hvis du eller din partner bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel. Se afsnittet 'Graviditet, amning og frugtbarhed' nedenfor.

Børn under 2 år

Du må ikke give Ezmekly til børn under 2 år. Det er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ezmekly

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder naturlægemidler, mens du får Ezmekly.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Ezmekly bør ikke anvendes under graviditeten. Det kan skade dit ufødte barn.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil muligvis bede dig om at tage en graviditetstest inden opstart af behandlingen.

Du eller din partner må ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention (svangerskabsforebyggelse). Se 'Prævention - Oplysninger til kvinder og mænd' nedenfor.

Kontakt straks lægen, hvis du eller din partner bliver gravid under behandlingen.

Prævention - Oplysninger til kvinder og mænd

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i 6 måneder efter den sidste dosis. Hvis du er mand, og din partner kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i 3 måneder efter den sidste dosis. Det vides ikke, om Ezmekly nedsætter virkningen af hormonelle præventionsmidler. Fortæl det til lægen, hvis du eller din partner bruger et hormonelt præventionsmiddel, da lægen muligvis vil anbefale brug af ekstra prævention (fx kondom).

Amning

Det vides ikke, om Ezmekly går over i modermælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Du må ikke amme, mens du tager Ezmekly, og i en uge efter den sidste dosis Ezmekly.

Frugtbarhed (evne til at få børn)

Ezmekly kan nedsætte frugtbarheden hos mænd og kvinder. Drøft dette med lægen, før du starter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ezmekly kan forårsage bivirkninger, herunder fatigue (træthed eller svaghed) og sløret syn (se afsnit 4 'Bivirkninger'), som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undlad at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller har problemer med dit syn (såsom sløret syn).

Ezmekly indeholder natrium

Hver dispergibel tablet indeholder mindre end 23 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt), dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Ezmekly

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Lægen vil beregne den korrekte dosis til dig (eller dit barn) på baggrund af din højde og vægt. Den anbefalede maksimumdosis er 8 mg om dagen (4 mg hver 12. time). Lægen vil fortælle dig, hvor mange Ezmekly tabletter, du skal tage.

Sådan skal du tage tabletterne

- Tag Ezmekly gennem munden to gange om dagen med cirka 12 timers mellemrum. Du skal tage dette lægemiddel hver dag i 21 dage og derefter stoppe med at tage det i 7 dage. Hver periode på 28 dage kaldes en 'behandlingscyklus'.
- Du kan tage Ezmekly med eller uden mad.
- Du kan fortsætte med at tage dette lægemiddel i behandlingscyklusser, indtil din sygdom bliver værre, eller du får uacceptable bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte, at din dosis skal sættes ned, eller at du skal stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').

De dispergible tabletter kan enten:

- 1) Synkes hele med drikkevand. Tabletterne må ikke deles.

ELLER

- 2) Opløses i drikkevand. Følg denne vejledning i opløsning af tabletten:

- a) Du kan anvende et doseringsbæger (og om nødvendigt en sprøjte på 10 ml), som du får udleveret af lægen eller apotekspersonalet, til klargøring og indgivelse af lægemidlet.
- b) Opløs det ordinerede antal dispergible tabletter i en lille mængde (cirka 5-10 ml) drikkevand i doseringsbægeret.
- c) Omrør forsigtigt, til der ikke er nogen klumper tilbage. Pas på ikke at spilde noget af lægemidlet. Lægemidlet vil være hvidt og uklart.
- d) Indgiv det klargjorte lægemiddel gennem munden. Alternativt kan du trække lægemidlet op af doseringsbægeret med en sprøjte og indgive det.
- e) Efter indtagelsen af suspensionen kan der være lidt lægemiddel (rester) tilbage i doseringsbægeret eller sprøjten, som kan være svært at se.
- f) Skyl beholderen efter med en lille mængde (cirka 5-10 ml) drikkevand, og indgiv det.
- g) Der må kun anvendes vand til opløsning af den dispergible tablet.

ELLER

- 3) Indgives via en ernæringssonde

- a) Kontakt altid lægen eller apotekspersonalet, før du indgiver Ezmekly suspension via en ernæringssonde. Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet skal vise dig, hvordan du indgiver Ezmekly suspension via en ernæringssonde.
- b) Ezmekly suspension kan indgives via en nasogastrisk (NG) eller gastrisk (G) ernæringssonde i størrelsen "French 8" eller derover.
- c) Der må kun anvendes ernæringssonder, der er fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyurethan (PUR).
- d) Du kan have brug for en ENFIT-adapter for at slutte sprøjten til ernæringssonden.

- e) Følg ovenstående trin til opløsning af tabletten.
- f) Når tabletten er blevet opløst i 5-10 ml vand, skal den orale suspension trækkes op fra doseringsbægeret med en sprøjte.
- g) Tryk langsomt suspensionen ind i ernæringssonden, idet du holder sprøjten vandret.
- h) Skyl doseringsbægeret efter med yderligere 5-10 ml vand, som trækkes op i sprøjten og trykkes langsomt ind i ernæringssonden.
- i) Gennemskyl ernæringssonden i henhold til producentens anvisninger umiddelbart før og efter indgivelse af Ezmekly suspension.

Hvis du (eller dit barn) får opkastning efter indtagelse af Ezmekly

Hvis du får opkastning, efter du har taget Ezmekly, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis du (eller dit barn) har taget for meget Ezmekly

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for meget Ezmekly.

Hvis du (eller dit barn) har glemt at tage Ezmekly

Hvis du glemmer at tage en dosis af Ezmekly, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det normale tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du (eller dit barn) holder op med at tage Ezmekly

Du må ikke stoppe med at tage Ezmekly, medmindre lægen siger det, da det kan forværre din sygdom.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen, hvis du oplever nogen bivirkninger. Lægen vil muligvis sætte din behandling med Ezmekly på pause, indtil symptomerne er blevet bedre, og/eller nedsætte din dosis (se afsnit 3 "Sådan skal du tage tabletterne").

Alvorlige bivirkninger

Øjenproblemer (almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Ezmekly kan forårsage øjenproblemer hos voksne og børn. Nogle af disse øjenproblemer kan medføre en blokering af den vene, der dræner øjet (retinal veneokklusion) eller løsning af forskellige lag i øjet (nethindeløsning). Kontakt straks lægen, hvis du får sløret syn eller andre synsforstyrrelser under behandlingen. Lægen vil måske fortælle dig, at du skal stoppe med at tage dette lægemiddel, eller henvise dig til en specialist, hvis du udvikler symptomer, herunder:

- sløret syn
- eller andre synsforstyrrelser (såsom nedsat syn eller farvede pletter i synsfeltet)

Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af de alvorlige bivirkninger ovenfor.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger.

Voksne

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede, aknelignende knopper (akneiform dermatitis)
- diarré

- øget blodniveau af kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne
- kvalme
- opkastning
- muskel- eller knoglesmerter
- træthed, manglende energi (fatigue)
- mavesmerter
- forstoppelse
- udslæt
- hovedpine
- øget niveau af leverenzymmer, hvilket ses i blodprøver
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)
- et fald i den mængde blod, som hjertet pumper rundt (nedsat uddrivningsfraktion i venstre hjertekammer)
- tør hud
- kløe
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat blodniveau af neutrofiler og leukocytter (typer af hvide blodlegemer, der hjælper med at bekæmpe infektioner)
- mundsår (stomatitis)
- mundtørhed
- infektion omkring neglene (paronyki)
- tørt eller kløende hududslæt (eksem)
- ændringer i hårfarve
- ændringer i hårtekstur

Børn

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- øget blodniveau af kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne
- diarré
- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede, aknelignende knopper (akneiform dermatitis)
- muskel- eller knoglesmerter
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- et fald i den mængde blod, som hjertet pumper rundt (nedsat uddrivningsfraktion)
- hovedpine
- udslæt
- infektion omkring neglene (paronyki)
- nedsat blodniveau af neutrofiler og leukocytter (typer af hvide blodlegemer, der hjælper med at bekæmpe infektioner)
- mundsår (stomatitis)
- øget niveau af leverenzymmer, hvilket ses i blodprøver
- tør hud
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- tørt eller kløende hududslæt (eksem)
- kløe
- ændringer i hårfarve
- træthed, manglende energi (fatigue)

- forstoppelse

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- ændringer i hårtekstur
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Efter opløsning af tablet(ter) i vand er suspensionen stabil i op til 6 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ezmekly indeholder:

Aktivt stof: mirdametinib.

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg mirdametinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468) (se afsnit 2 'Ezmekly indeholder natrium')

Sucralose (E955)

Magnesiumstearat (E572)

Vindruearoma:

Glucose, flydende, tørret

Naturlig aroma

Modificeret majsstivelse (E1422)

Triacetin (E1518)

Udseende og pakningsstørrelser

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter

Ovale, hvide til råhvide, dispergible tabletter på 6 mm × 9 mm, der er præget med 'S' på den ene side.

Ezmekly er pakket i plastbeholdere med børnesikret lukke og induktionsforsegling af aluminiumsfolie. Beholderne indeholder en vatspiral.

Ezmekly 1 mg dispergible tabletter leveres i æsker, der indeholder én beholder med 42 eller 84 dispergible tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland
Tlf: +49 800 428 3289

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

<----->

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSÆTTELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.