

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 1 mg Hartkapseln  
Ezmekly 2 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ezmekly 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Mirdametinib.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Mirdametinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel).

Ezmekly 1 mg Hartkapseln

Kapsel der Größe 3 (ca. 16 mm × 6 mm), bestehend aus einem hellgrünen undurchsichtigen Kapselkörper und Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 1 mg“ auf der Kappe.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln

Kapsel der Größe 1 (ca. 19 mm × 7 mm), bestehend aus einem weißen undurchsichtigen Kapselkörper und einer blaugrünen undurchsichtigen Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 2 mg“ auf der Kappe.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Ezmekly soll von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Tumoren im Zusammenhang mit NF1 erfahren ist.

## Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ezmekly beträgt an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). Die Höchstdosis ist 4 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 1).

Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln ganz zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF unter 0,40 m<sup>2</sup> ist nicht festgestellt worden.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Körperoberfläche**

| Körperoberfläche (KOF)       | Empfohlene Dosis     |
|------------------------------|----------------------|
| 0,40 bis 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg zweimal täglich |
| 0,70 bis 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg zweimal täglich |
| 1,05 bis 1,49 m <sup>2</sup> | 3 mg zweimal täglich |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>        | 4 mg zweimal täglich |

### *Dauer der Behandlung*

Die Behandlung mit Ezmekly soll bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Ezmekly-Dosis versäumt wird, ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.

### *Erbrechen*

Bei Erbrechen nach Anwendung von Ezmekly ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen. Fälle von Erbrechen sind gemäß klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich der Anwendung von Antiemetika.

### *Dosisanpassungen*

Eine Unterbrechung der Einnahme und/oder Dosisreduktion oder das dauerhafte Absetzen von Ezmekly kann auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die empfohlenen Dosisreduktionen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei Patienten, die Ezmekly nach einer Dosisreduktion nicht vertragen, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

**Tabelle 2: Empfohlene Dosisreduktionen**

| Körperoberfläche (KOF)       | Reduzierte Dosis    |       |
|------------------------------|---------------------|-------|
|                              | Morgen              | Abend |
| 0,40 bis 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg einmal täglich |       |
| 0,70 bis 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg                | 1 mg  |
| 1,05 bis 1,49 m <sup>2</sup> | 2 mg                | 2 mg  |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>        | 3 mg                | 3 mg  |

Die Behandlung der Patienten im Falle der mit diesem Arzneimittel einhergehenden Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 angegeben.

**Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen**

| <b>Schweregrad der Nebenwirkung<sup>a</sup></b>                                                                                           | <b>Empfohlene Dosismodifikation für Ezmekly</b>                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Augentoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |
| Grad $\leq 2$                                                                                                                             | Behandlung fortsetzen. Ophthalmologische Untersuchungen sind alle 2 bis 4 Wochen bis zur Besserung zu erwägen.                                                                                             |
| Grad $\geq 3$                                                                                                                             | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Bei Abklingen nach $\leq 14$ Tagen Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Bei Abklingen nach $> 14$ Tagen Absetzen der Behandlung erwägen. |
| Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelium detachment, RPED)                                      | Behandlung fortsetzen. Eine ophthalmologische Untersuchung ist alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchzuführen.                                                                                              |
| Symptomatische RPED                                                                                                                       | Behandlung bis zum Abklingen aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Netzhautvenenverschluss (retinal vein occlusion, RVO)                                                                                     | Behandlung dauerhaft absetzen.                                                                                                                                                                             |
| <b>Erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)</b> |                                                                                                                                                                                                            |
| Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, weniger als 20 % gegenüber Ausgangswert und größer als die untere Normgrenze              | Behandlung fortsetzen.                                                                                                                                                                                     |
| Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, 10 % oder mehr gegenüber Ausgangswert und weniger als die untere Normgrenze.              | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Bei jeder absoluten Verringerung der LVEF, 20 % oder mehr gegenüber Baseline.                                                             | Behandlung dauerhaft absetzen.                                                                                                                                                                             |
| <b>Hauttoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                            |
| akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 1 oder 2                                                                    | Behandlung fortsetzen.                                                                                                                                                                                     |
| Inakzeptable akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 2 oder Grad 3                                                  | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 3 oder 4                                                                    | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| <b>Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |
| Inakzeptabel Grad 2 oder Grad 3                                                                                                           | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Grad 4                                                                                                                                    | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Absetzen erwägen.                                                                                   |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Für Patienten im Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Klinische Daten über Patienten im Alter ab 65 Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 15$  bis  $< 30$  ml/min) oder Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsbeeinträchtigung*

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> \text{ULN}$  bis  $1,5 \times \text{ULN}$  oder Gesamtbilirubin  $\leq \text{ULN}$  und AST  $> \text{ULN}$ ) nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezmekly bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Ezmekly ist zum Einnehmen.

Die Kapseln können mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ezmekly Kapseln sind im Ganzen mit Trinkwasser zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geöffnet werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Für Kinder im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die Art der Anwendung ist der Fachinformation für Ezmekly Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Augentoxizität

Patienten sind anzuweisen, neu auftretende Sehstörungen zu melden. In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten Ezmekly erhielten, wurde über häufige Fälle von Netzhautvenenverschluss (RVO) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn ein Patient neu auftretende oder sich verschlimmernde Sehstörungen wie verschwommenes Sehen meldet, ist eine umfassende ophthalmologische Untersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erforderlich. Bei Nebenwirkungen die Augen betreffend muss die Mirdametinib-Therapie je nach Schweregrad der Nebenwirkung unterbrochen und anschließend die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Wenn RVO diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Mirdametinib dauerhaft abzusetzen. Wenn symptomatische RPED diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Mirdametinib bis zum Abklingen unterbrochen und bei Fortsetzen der Behandlung die Dosis reduziert werden. Bei Diagnose von RPED ohne verminderte Sehschärfe kann

die Behandlung fortgesetzt werden, aber eine ophthalmologische Untersuchung muss alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Verringerung der LVEF von  $\geq 10\%$  gegenüber Ausgangswert trat in der ReNeu-Studie bei 16 % der erwachsenen Patienten und bei 27 % der pädiatrischen Patienten auf. Alle Fälle von erniedrigter LVEF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten in den klinischen Studien waren asymptomatisch (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer Vorgeschichte von beeinträchtigter LVEF oder einer Ausgangs-Ejektionsfraktion unter der institutionellen unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN) waren nicht Bestandteil von Studien. Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen, um Ausgangswerte zu bestimmen, außerdem alle 3 Monate während des ersten Jahres und anschließend bei entsprechender klinischer Indikation. Vor Beginn der Behandlung muss die Ejektionsfraktion der Patienten über der institutionellen LLN liegen.

Erniedrigte LVEF kann mithilfe von Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hauttoxizität

Nebenwirkungen die Haut betreffend, einschließlich Ausschlag (akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag), trockene Haut, Pruritus, Ekzem und Veränderungen der Haare wurden in der ReNeu-Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Hautreaktionen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden. Eine unterstützende Behandlung, z. B. Anwendung von Pflegecremes, ist bei den ersten Anzeichen einer Hauttoxizität einzuleiten. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss die Mirdametininib-Therapie unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Karzinogenitätsrisiko

Ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Die Anwendung von Mirdametininib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Sowohl männliche als auch weibliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, wirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

## Wirkungen anderer Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Mirdametinib durch mehrere Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt wird. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung eines starken Induktors und Inhibitors dieser Enzyme durchgeführt. Deshalb ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Mirdametinib und Arzneimitteln, die bekanntermaßen diese Enzyme entweder anregen oder hemmen: Probenecid, Diclofenac (UGT-Inhibitoren), Rifampicin (UGT-Induktor) (siehe Abschnitt 5.2).

## Wirkungen von Mirdametinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher ist Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.6).

## Wirkungen von Magensäure senkenden Wirkstoffen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Mirdametinib mit Protonenpumpenhemmern, Antiazida oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten klinisch bedeutsam ist, da die Auflösung von Mirdametinib nicht pH-abhängig ist. Ezmekly kann ohne Einschränkung gleichzeitig mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen modifizieren (d. h. H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer), angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Gebärfähige Frauen sind zu informieren, dass Ezmekly den Fetus schädigen kann und eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ezmekly zu vermeiden ist. Es wird empfohlen, vor Einleitung der Behandlung bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sowohl weibliche als auch männliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und für 6 Monate bzw. 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher muss Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode empfohlen werden.

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Mirdametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ezmekly darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin oder Partnerin eines mit Ezmekly behandelten männlichen Patienten schwanger wird, ist sie über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Mirdametinib oder die zugehörigen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll das Stillen während der Behandlung mit Ezmekly unterbrochen und erst eine Woche nach der letzten Dosis wieder fortgesetzt werden.

## Fertilität

Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die Fertilität von fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigt werden. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkungen auf männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane reversibel sind (siehe Abschnitt 5.3). Zum Einfluss von Mirdametininib auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ezmekly hat möglicherweise einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und verschwommenes Sehen wurden bei der Anwendung von Mirdametininib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Symptomen müssen beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den erwachsenen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads akneiforme Dermatitis (83 %), Diarrhö (55 %), Übelkeit (55 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (47 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Erbrechen (37 %), und Ermüdung (36 %). Nebenwirkungen, die bei > 1 erwachsenem Patienten zum Absetzen führten, waren akneiforme Dermatitis, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag und Erbrechen. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Abdominalschmerzen (3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,3 %) und Netzhautvenenverschluss (1,3 %).

Bei den pädiatrischen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (59 %), Diarrhö (55 %), akneiforme Dermatitis (43 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Abdominalschmerzen (40 %), Erbrechen (40 %) und Kopfschmerzen (36 %). Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,7 %).

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Bestimmung des Sicherheitsprofils von Mirdametininib erfolgte nach Beurteilung einer kombinierten Sicherheitspopulation aus 75 erwachsenen und 58 pädiatrischen Patienten, die an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus eine Dosis von 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich erhielten. Dieser Patientenpool bestand aus 114 Patienten (58 erwachsene, 56 pädiatrische) in der ReNeu-Studie (der pivotale Datensatz) und 19 Patienten (17 erwachsene, 2 pädiatrische) in der NF-106-Studie.

Bei den Erwachsenen (N = 75) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametininib-Behandlung 18,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 45,6 Monate).

Bei den Kindern (N = 58, einschließlich 32 Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis 11 Jahren) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametininib-Behandlung 21,9 Monate (Bereich: 1,6 bis 40,1 Monate).

Tabelle 4 enthält die in der Sicherheitspopulation festgestellten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die bevorzugten Bezeichnungen nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).



**Tabelle 4. In der Sicherheitspopulation gemeldete Nebenwirkungen**

| MedDRA-Systemorgan-klasse                      | MedDRA-Bezeichnung                            | Erwachsene (N=75)                   |                                       | Kinder (N=58)                       |                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                |                                               | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen        | Paronychie                                    | Häufig (3 %)                        | -                                     | Sehr häufig (33 %)                  | -                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems                 | Kopfschmerzen                                 | Sehr häufig (16 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (36 %)                  | Häufig (2 %)                          |
| Augenerkrankungen                              | Verschwommenes Sehen                          | Häufig (9 %)                        | -                                     | Häufig (7 %)                        | -                                     |
|                                                | Retinaler Venenverschluss                     | Häufig (3 %)                        | Häufig (1 %)                          | -                                   | -                                     |
|                                                | Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) | Häufig (1 %)                        | -                                     | -                                   | -                                     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts        | Diarrhö                                       | Sehr häufig (55 %)                  | -                                     | Sehr häufig (53 %)                  | Häufig (5 %)                          |
|                                                | Übelkeit                                      | Sehr häufig (55 %)                  | -                                     | Sehr häufig (29 %)                  | -                                     |
|                                                | Erbrechen                                     | Sehr häufig (37 %)                  | -                                     | Sehr häufig (40 %)                  | -                                     |
|                                                | Abdominalschmerz <sup>a</sup>                 | Sehr häufig (20 %)                  | Häufig (4 %)                          | Sehr häufig (40 %)                  | Häufig (3 %)                          |
|                                                | Obstipation                                   | Sehr häufig (19 %)                  | -                                     | Sehr häufig (10 %)                  | -                                     |
|                                                | Mundtrockenheit                               | Häufig (7 %)                        | -                                     | -                                   | -                                     |
|                                                | Stomatitis <sup>b</sup>                       | Häufig (5 %)                        | -                                     | Sehr häufig (19 %)                  | -                                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Dermatitis akneiform                          | Sehr häufig (83 %)                  | Häufig (7 %)                          | Sehr häufig (43 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                | Ausschlag <sup>c</sup>                        | Sehr häufig (17 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (33 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                | Trockene Haut                                 | Sehr häufig (13 %)                  | -                                     | Sehr häufig (17 %)                  | -                                     |
|                                                | Alopezie                                      | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     |
|                                                | Pruritus                                      | Sehr häufig (13 %)                  | -                                     | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                | Ekzem                                         | Häufig (3 %)                        | -                                     | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     |
|                                                | Änderungen der Haarfarbe                      | Häufig (1 %)                        | -                                     | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                | Haarstrukturveränderung                       | Häufig (1 %)                        | -                                     | Häufig (5 %)                        | -                                     |

| MedDRA-Systemorgan-klasse                                    | MedDRA-Bezeichnung                                    | Erwachsene (N=75)                   |                                       | Kinder (N=58)                       |                                       |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                              |                                                       | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>d</sup> | Sehr häufig (41 %)                  | Häufig (7 %)                          | Sehr häufig (41 %)                  | Häufig (2 %)                          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Ermüdung                                              | Sehr häufig (36 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                              | Ödem peripher <sup>e</sup>                            | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Häufig (5 %)                        | -                                     |
| Untersuchungen                                               | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                   | Sehr häufig (47 %)                  | Häufig (3 %)                          | Sehr häufig (59 %)                  | Häufig (5 %)                          |
|                                                              | AST erhöht                                            | Sehr häufig (16 %)                  | -                                     | Häufig (9 %)                        | -                                     |
|                                                              | Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                 | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     | Sehr häufig (24 %)                  | -                                     |
|                                                              | Auswurfraction verkleinert                            | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Sehr häufig (26 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                              | Neutrophilenzahl erniedrigt                           | Häufig (8 %)                        | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (30 %)                  | Sehr häufig (11 %)                    |
|                                                              | Leukozytenzahl erniedrigt                             | Häufig (7 %)                        | -                                     | Sehr häufig (39 %)                  | -                                     |
|                                                              | ALT erhöht                                            | Häufig (7 %)                        | -                                     | Sehr häufig (21 %)                  | -                                     |

<sup>a</sup> Abdominalschmerzen umfasst Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch.

<sup>b</sup> Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus.

<sup>c</sup> Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag pustulös, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, exfoliativen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

<sup>d</sup> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasst Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen.

<sup>e</sup> Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, periphere Schwellung.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Augentoxizität*

In der ReNeu-Studie wurde Netzhautvenenverschluss (RVO) bei 3 % der erwachsenen Patienten beobachtet, einschließlich Netzhautvenenverschluss Grad 3 bei 1,7 % der Patienten, der zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führte. Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels Grad 1 trat bei 1,7 % der Patienten auf und wurde ohne Dosismodifikation behandelt. Verschwommenes Sehen wurde von 12 % der erwachsenen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Augentoxizität bei Erwachsenen betrug 147 Tage. Die mediane Dauer bis

zum Abklingen betrug 267 Tage. Unter diesen Erwachsenen berichteten 38 % der Patienten über das Abklingen der Augentoxizität, während 25 % ein Abklingen der Ereignisse mit Folgen angaben.

Verschwommenes Sehen wurde von 7 % der pädiatrischen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von verschwommenem Sehen betrug bei den pädiatrischen Patienten 161 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 29 Tage. Alle pädiatrischen Patienten berichteten über das Abklingen von Ereignissen von verschwommenem Sehen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

#### *Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 16 % der Erwachsenen berichtet. Von diesen Patienten meldete nur einer eine LVEF bis < 50 %, was zum Absetzen der Behandlung führte. Danach stellten sich die Normalwerte wieder ein. Unter den restlichen erwachsenen Patienten mit erniedrigter LVEF wurde die Gabe bei fünf unterbrochen und bei einem Patienten die Dosis reduziert. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei Erwachsenen betrug 70 Tage. Erniedrigte LVEF klang bei 89 % der erwachsenen Patienten ab.

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 27 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Von diesen Patienten meldete einer eine LVEF bis < 50 %, die ohne Dosismodifikation wieder auf die Normalwerte zurückkehrte. Ein Patient hatte eine erniedrigte LVEF Grad 3, die ohne Dosismodifikation abklang, und bei einem weiteren Patienten mit Grad 2 wurde die Gabe unterbrochen. Die Ereignisse erniedrigter LVEF bei den restlichen Patienten entsprachen Grad 2, und gegen diese Ereignisse wurden keine Änderungen an der Studienbehandlung vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei pädiatrischen Patienten betrug 132 Tage. Die erniedrigte LVEF klang bei 67 % der pädiatrischen Patienten ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Hauttoxizität*

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 90 % der erwachsenen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und andere Arten von Ausschlägen traten bei 9 % bzw. 1,7 % der erwachsenen Patienten auf. Ausschläge führten bei 10 % der erwachsenen Patienten und zum Absetzen der Behandlung und bei 10 % der Erwachsenen zu Dosisreduktionen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Ausschlägen betrug bei erwachsenen Patienten 9 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 115 Tage. Unter diesen erwachsenen Patienten berichteten 33 (64 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, 3 (6 %) berichteten über Abklingen mit Folgen, und 8 (15 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war.

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 70 % der pädiatrischen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und nicht-akneähnlicher Ausschlag traten bei 1,8 % bzw. 1,8 % auf. Ausschläge führten bei 4 % der pädiatrischen Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 4 % der pädiatrischen Patienten zu Dosisreduktionen. Akneiforme Dermatitis kam bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger vor, und andere Arten von Ausschlägen kamen bei Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren häufiger vor. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Ausschlag bei pädiatrischen Patienten betrug 15 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 155 Tage. Unter diesen pädiatrischen Patienten berichteten 27 (69 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, und 3 (8 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*

In der ReNeu-Studie wurden Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (einschließlich Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen) bei 41 % der erwachsenen und 41 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Zu den zur Behandlung von Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems angewendeten Begleitmedikationen gehörten nicht-steroidale Entzündungshemmer, Nicht-Opioid-Analgetika und Glucocorticoide. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind je nach klinischer Indikation zu behandeln.

### *AST und ALT erhöht*

In der ReNeu-Studie wurden bei 9 % der erwachsenen und 21 % der pädiatrischen Patienten erhöhte ALT-Laborwerte beobachtet. Erhöhte AST-Laborwerte wurden bei 18 % der erwachsenen und 9 % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Alle Ereignisse entsprachen einem leichten bis mittleren Schweregrad, und es wurden keine Grad-3-Ereignisse berichtet. ALT- und AST-Erhöhen führten nicht zum Absetzen der Behandlung, zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung. Erhöhungen der ALT- und AST-Werte sind je nach klinischer Indikation zu überwachen und zu behandeln.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung gibt es keine spezifische Behandlung. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und mit entsprechenden Kontrollen unterstützend behandelt werden. Dialyse ist zur Behandlung von Überdosierung unwirksam.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel; mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE05

### Wirkmechanismus

Mirdametinib ist ein selektiver, nicht-kompetitiver Inhibitor der mitogen-aktivierten Proteinkinasen 1 und 2 (MEK1/2). Mirdametinib hemmt die MEK-Aktivität und den RAS (rat sarcoma)-RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK-Signalweg. Daher blockiert die MEK-Inhibition die Vermehrung und das Überleben von Tumorzellen, in denen der RAF-MEK-ERK (extracellular related kinase)-Signalweg aktiviert wird.

### Klinische Wirksamkeit

In der ReNeu-Studie, einer multizentrischen, unverblindeten einarmigen Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren mit symptomatischem inoperablem, signifikante Morbidität verursachendem NF1-PN, wurde die Wirksamkeit von Mirdametinib bei 114 Patienten untersucht. Ein inoperables PN war definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne das Risiko von wesentlicher Morbidität aufgrund folgender Gründe: Umhüllung von lebenswichtigen Strukturen oder Nähe zu diesen, Invasivität oder hohe Vaskularität der PN. Die Patienten bekamen an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus Ezmekly 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintrat.

Insgesamt erhielten 58 erwachsene Patienten Ezmekly. Das mediane Alter war 34,5 Jahre (Bereich: 18 bis 69 Jahre); 85 % waren Kaukasier, 64 % waren weiblich, und 3,4 % waren älter als 65 Jahre. Ungefähr die Hälfte der Patienten (53 %) hatten bei Aufnahme in die Studie fortschreitende PN, bei 48 % befand sich der Tumor im Kopf, und 69 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Alle Patienten hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (90 %), Entstellung oder schwere Deformität (52 %) und motorische Funktionsstörung (40 %).

Insgesamt erhielten 56 pädiatrische Patienten Ezmekly; 57 % waren 2 bis 11 Jahre alt, und 43 % waren 12 bis 17 Jahre alt. Das mediane Alter war 10,0 Jahre (Bereich: 2 bis 17 Jahre); 66 % waren Kaukasier, und 54 % waren weiblich. Bei der Hälfte der Teilnehmer (50 %) befand sich der Tumor in Kopf und Hals, die meisten Patienten hatten bei Aufnahme in die Studie ein fortschreitendes PN (63 %), und 36 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Die Mehrzahl der Patienten (96 %) hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (70 %), Entstellung oder schwere Deformität (50 %) und motorische Funktionsstörung (27 %).

Der primäre Parameter für den Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), definiert als der Prozentsatz der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Rückbildung des Ziel-PN) oder das bestätigte partielle Ansprechen ( $\geq 20$  % Reduktion des PN-Volumens, bestätigt bei nachfolgenden Tumorbeurteilungen ungefähr alle vier Zyklen innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase). Der Tumor-Ansprechstatus wurde durch eine verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independent central review, BICR) etwa alle vier Zyklen mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie (MRT)-Analyse beurteilt. Die objektive Ansprechrate wurde gemäß den Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien mit zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase beurteilt.

Ein sekundäres Wirksamkeitsziel war die Bestimmung der Ansprechdauer bei Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichten.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 7,8 Monate (Bereich: 4,0 Monate bis 19,0 Monate) für die erwachsene Kohorte und 7,9 Monate (Bereich: 4,1 Monate bis 18,8 Monate) für die pädiatrische Kohorte. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei keiner der Kohorten erreicht.

**Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse in der ReNeu-Studie**

|                                                                                      | <b>Erwachsene Kohorte (N=58)</b> | <b>Pädiatrische Kohorte (N=56)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Bestätigte objektive Ansprechrate gemäß REiNS durch BICR<sup>a, b</sup> n (%)</b> | 24 (41 %)                        | 29 (52 %)                          |
| 95%-KI <sup>c</sup>                                                                  | (29, 55)                         | (38, 65)                           |
| Bestätigtes vollständiges Ansprechen, n (%)                                          | 0                                | 0                                  |
| Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)                                             | 24 (41 %)                        | 29 (52 %)                          |
| <b>Dauer des Ansprechens</b>                                                         |                                  |                                    |
| DoR $\geq 12$ Monate <sup>d</sup>                                                    | 21 (88 %)                        | 26 (90 %)                          |
| DoR $\geq 24$ Monate <sup>d</sup>                                                    | 12 (50 %)                        | 14 (48 %)                          |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; BICR = verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = Dauer des Ansprechens (duration of response)

<sup>a</sup> Bestätigtes objektives Ansprechen war definiert als zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens, beurteilt durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase.

<sup>b</sup> Patienten, bei denen nach Baseline keine MRT-Beurteilung erfolgte oder kein bestätigtes objektives Ansprechen eintrat, wurden als Non-Responder behandelt.

<sup>c</sup> Mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

<sup>d</sup> Die Dauer des Ansprechens (Datenschnitt Juni 2024) wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren bewertet.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

## Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Mirdametinib wurde bei gesunden Probanden, NF1-PN-Patienten und fortgeschrittenen Krebspatienten untersucht.

### Resorption

Nach mehreren oralen Dosen von 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich betrug das geometrische Mittel [geometrischer % Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV)] der C<sub>max</sub> und AUC<sub>last</sub> bei erwachsenen Patienten mit NF1-PN 188 (52 %) ng/ml bzw. 431 (43 %) ng × h/ml. Nach oraler Verabreichung wurde ungefähr eine Stunde nach der Dosis die Steady-State-Spitzenkonzentration im Plasma (T<sub>max</sub>) erreicht.

### *Wirkung von Nahrung*

Bei gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 20 mg erhielten, führte die Gabe von Mirdametinib zusammen mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit zu einer um 43 % geringeren C<sub>max</sub>, während die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the concentration-time curve, AUC) sich nicht signifikant veränderte (AUC<sub>inf</sub> um 7 % verringert). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T<sub>max</sub>) wurde um etwa 3 Stunden verzögert. Die Wirkung auf die C<sub>max</sub> gilt aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Gesamtexposition nicht als klinisch relevant.

### Verteilung

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 4 mg [<sup>14</sup>C]Mirdametinib an gesunde Probanden betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Mirdametinib 255 l. Die Proteinbindung im humanen Plasma beträgt >99 %. Mirdametinib wird vorwiegend an humanes Serumalbumin gebunden (> 99 %). Die Bindung an saures α-1-Glykoprotein (AAG) lag im Bereich von 17,2 % bis 54,3 %. Der Blut-/Plasma-Quotient für Mirdametinib beträgt 0,61.

### Biotransformation

Mirdametinib wird in hohem Maße per Glucuronidierung, Hydrolyse und Oxidation über Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt, was zu M22 (ein sekundärer O-Glucuronid-Metabolit) bzw. M15 (ein Carbonsäure-Metabolit) führt. Weniger als 10 % wird unverändert ausgeschieden.

### Wechselwirkungen

#### *Wirkung von Mirdametinib auf CYP450-Enzyme*

*In vitro* sind Mirdametinib, M15 und M22 keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. Mirdametinib und M22 hemmen CYP2C8 oder CYP2C9 nicht. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8 und CYP2C9, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering. *In vitro* ist Mirdametinib kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Mirdametinib ist *in vitro* ein Induktor von CYP3A4, jedoch ist das Potenzial für eine CYP3A4-Induktion bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

#### *Wirkung von Mirdametinib auf UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)*

*In vitro* ist Mirdametinib kein Inhibitor der Isoformen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder UGT2B15 bei klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* war M15 kein Inhibitor der Isoformen UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 oder UGT2B17. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

#### *Wirkung von Mirdametinib auf Arzneistofftransporter*

*In vitro* hemmen Mirdametinib und M15 die Transporter BCRP (breast cancer resistance protein), P-Glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K nicht.

*In vitro* hemmt M22 die Transporter P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K nicht. *In-vitro*-Studien zufolge hemmt M22 die Transporter BCRP, OATP1B1 und OATP2B1, jedoch kann die klinische Relevanz dieser Wirkungen aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der maximalen Plasmakonzentration und Proteinbindung von M22 nicht bestimmt werden.

*In-vitro*-Studien zufolge ist Mirdametinib ein Substrat für BCRP- und P-gp-Transporter und M15 ein Substrat für BCRP, allerdings sind sie wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

#### Elimination

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden nach einer Einzeldosis von 4 mg radiomarkiertem Mirdametinib 68 % der Dosis im Urin wiedergefunden (0,7 % unverändert), während 27 % sich im Fäzes befanden (8,7 % unverändert im Urin und in den Fäzes). Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 28 Stunden. Die scheinbare systemische Clearance (CL/F) beträgt 6,34 l/h.

#### Linearität

Die Mirdametinib-Expositionen, gemessen anhand von  $C_{max}$  und  $AUC_{tau}$ , erhöhten sich generell dosisproportional von 1 mg QD/BID bis 30 mg BID. Eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Exposition wurde durch populationspharmakokinetische Analysen über den Dosisbereich von 1 mg bis 20 mg Mirdametinib BID verifiziert. Das mittlere Akkumulationsverhältnis reichte bei Dosisstufen von 1 bis 30 mg von 1,1 bis 1,9.

Steady-State-Konzentrationen bei Patienten mit NF1-PN werden nach wiederholter Gabe im Durchschnitt nach 6 Tagen erreicht.

#### Besondere Patientengruppen

Basierend auf einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik haben das Alter (2 bis 86 Jahre), das Geschlecht und die ethnische Herkunft (72 % hellhäutig, 11 % schwarz oder afroamerikanisch und 12 % asiatisch) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib.

#### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Es liegen keine Daten vor für Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion und terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die auf eine leicht bis mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion hinweisen, nahmen an klinischen Studien mit Mirdametinib teil. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht oder mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt) sich nicht auf die Mirdametinib-Exposition auswirkt.

### *Leberfunktionsbeeinträchtigung*

Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Gemäß populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion bestehen keine relevanten Wirkungen auf die Exposition.

### *Kinder und Jugendliche*

Das pharmakokinetische Profil bei Kindern ist dem von Erwachsenen ähnlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Genotoxizität/Karzinogenität

Mirdametinib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) und in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten nicht genotoxisch, war jedoch im *In-vivo*-Mikrokernstest und *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest an Ratten nicht eindeutig. Ein potenzielles Genotoxizitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden.

Mirdametinib war bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag (3-fache humane Exposition) bei transgenen Mäusen nicht karzinogen. Da ein genotoxisches Risiko für den Menschen bei einer klinischen Exposition nicht ausgeschlossen werden konnte und die 2-jährige Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Dosen unter der klinischen Exposition durchgeführt wird, kann ein Karzinogenitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden.

### Toxizität bei wiederholter Gabe

In bis zu 3 Monate laufenden Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Dosen unter der humanen Exposition an Ratten und Hunde traten die primären Toxizitäten aufgrund der MEK-Inhibition in der Haut und im Gastrointestinaltrakt auf. In der 3-monatigen Mirdametinib-Studie an Ratten zeigten Ratten bei Dosen, die in etwa der humanen Exposition entsprachen, Dysplasie in der Femur-Epiphysenfuge, metaphysäre Hypozellularität des Knochenmarks in Langknochen und metaphysäre Verdickung von Knochenbälkchen in Langknochen. Männliche Ratten waren für diese Wirkungen anfälliger. Diese Auswirkungen auf die Knochen wurden bei anderen Spezies (Hunde, Affen und Mäuse) nicht festgestellt. Die Reversibilität von Dysplasie der Epiphysenfuge wurde nicht untersucht. Bei Ratten wurden in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Dosen unter der humanen Exposition systemische Mineralisierung und okuläre Befunde (Kornealopazitäten und Atrophie oder Verdünnung des Hornhautepithels) beobachtet. Erhöhungen der Leberenzyme (Ratten) und hepatozelluläre Nekrose (Ratten, Mäuse und Hunde) wurden bei Expositionen ähnlich der klinischen Exposition beobachtet. In einer 2-wöchigen Studie an Meerkatzen (*Cynomolgus*) wurde Gallenblasen-Toxizität bei Expositionen von mehr als der 2,5-fachen humanen Exposition beobachtet.

Auswirkungen auf das ZNS wurden in der 3-monatigen Studie bei Hunden bei Expositionen der ca. 1,5-fachen humanen Exposition beobachtet. Diese Wirkungen bei Hunden, einschließlich Gleichgewichtseinschränkungen und Tremor, waren reversibel, und es lag keine mikroskopische Entsprechung vor.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten wirkte sich Mirdametinib mit einer Dosis bis zu 1,0 mg/kg/Tag (ungefähr entsprechend der humanen Exposition mit der empfohlenen Dosis, basierend auf der AUC) nicht auf die Paarungsleistung oder Fertilität beider Geschlechter aus. In einer 3-monatigen Toxikologiestudie mit wiederholter Gabe bei Ratten verursachte Mirdametinib eine Verringerung des Gewichts der Eierstöcke und eine Zunahme von Follikelzysten, einhergehend mit einem Rückgang der Gelbkörperanzahl bei Dosen  $\geq 0,3$  mg/kg/Tag (0,5-fache humane



Exposition), sowie testikuläre Hypozellularität und eine Verringerung des Gewichts der Nebenhoden bei 1 mg/kg/Tag (2,1-fache humane Exposition).

In vorläufigen Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklungstoxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen induzierte die orale Verabreichung von Mirdametininib Postimplantationsverlust (Früh- und Spätesorptionen) und verringertes fetales Körpergewicht bei Expositionen unter den humanen Expositionen mit der empfohlenen Dosis. In der vorläufigen Studie an Ratten hatte ein einziger Fetus Extremitätenfehlbildungen bei 3,6-fachen Dosen der empfohlenen humanen Dosis. Definitive Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung sowie prä- und postnatale Studien wurden mit Mirdametininib nicht durchgeführt.

#### Phototoxizität

Mirdametininib war in einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten bei Konzentrationen, die signifikant höher als die klinischen Expositionen waren, uneindeutig und wurde nicht in der Haut oder den Augen von Ratten eingelagert, was darauf hindeutet, dass bei mit Mirdametininib behandelten Patienten ein geringes Phototoxizitätsrisiko besteht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
Brillantblau FCF

#### Aufdruckfarbe

Kaliumhydroxid  
Propylenglycol  
Gereinigtes Wasser  
Schellack  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

42 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Hochdruckpolyethylen (HDPE) mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie aus Aluminium.

1 mg Hartkapseln befinden sich in einem Karton mit einer Flasche, die 42 Kapseln enthält.

2 mg Hartkapseln befinden sich in einem Karton mit einer Flasche, die 42 oder 84 Kapseln enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2025

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Mirdametinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ovale weiße bis weißliche Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (ca. 6 mm × 9 mm) mit der Prägung „S“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Ezmekly soll von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Tumoren im Zusammenhang mit NF1 erfahren ist.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ezmekly beträgt an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). Die Höchstdosis ist 4 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 1).

Ezmekly ist auch als Hartkapsel-Formulierung erhältlich. Die Anwendung der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren und Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken, empfohlen. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF unter 0,40 m<sup>2</sup> ist nicht festgestellt worden.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Körperoberfläche**

| Körperoberfläche (KOF)       | Empfohlene Dosis:    |
|------------------------------|----------------------|
| 0,40 bis 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg zweimal täglich |
| 0,70 bis 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg zweimal täglich |
| 1,05 bis 1,49 m <sup>2</sup> | 3 mg zweimal täglich |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>        | 4 mg zweimal täglich |

*Dauer der Behandlung*

Die Behandlung mit Ezmekly soll bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

*Versäumte Dosis*

Wenn eine Ezmekly-Dosis versäumt wird, ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.

*Erbrechen*

Bei Erbrechen nach Anwendung von Ezmekly ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen. Fälle von Erbrechen sind gemäß klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich der Anwendung von Antiemetika.

*Dosisanpassungen*

Eine Unterbrechung der Einnahme und/oder Dosisreduktion oder das dauerhafte Absetzen von Ezmekly kann auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die empfohlenen Dosisreduktionen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei Patienten, die Ezmekly nach einer Dosisreduktion nicht vertragen, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

**Tabelle 2: Empfohlene Dosisreduktionen**

| Körperoberfläche (KOF)       | Reduzierte Dosis    |       |
|------------------------------|---------------------|-------|
|                              | Morgen              | Abend |
| 0,40 bis 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg einmal täglich |       |
| 0,70 bis 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg                | 1 mg  |
| 1,05 bis 1,49 m <sup>2</sup> | 2 mg                | 2 mg  |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>        | 3 mg                | 3 mg  |

Die Behandlung der Patienten im Falle der mit diesem Arzneimittel einhergehenden Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 angegeben.

**Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen**

| <b>Schweregrad der Nebenwirkung<sup>a</sup></b>                                                                                           | <b>Empfohlene Dosismodifikation für Ezmekly</b>                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Augentoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |
| Grad $\leq 2$                                                                                                                             | Behandlung fortsetzen. Ophthalmologische Untersuchungen sind alle 2 bis 4 Wochen bis zur Besserung zu erwägen.                                                                                             |
| Grad $\geq 3$                                                                                                                             | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Bei Abklingen nach $\leq 14$ Tagen Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Bei Abklingen nach $> 14$ Tagen Absetzen der Behandlung erwägen. |
| Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelium detachment, RPED) jeglichen Grades                     | Behandlung fortsetzen. Eine ophthalmologische Untersuchung ist alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchzuführen.                                                                                              |
| Symptomatische RPED                                                                                                                       | Behandlung bis zum Abklingen aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Netzhautvenenverschluss (retinal vein occlusion, RVO)                                                                                     | Behandlung dauerhaft absetzen.                                                                                                                                                                             |
| <b>Erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)</b> |                                                                                                                                                                                                            |
| Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, weniger als 20 % und größer als die untere Normgrenze                                     | Behandlung fortsetzen.                                                                                                                                                                                     |
| Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, 10 % oder mehr gegenüber Ausgangswert und weniger als die untere Normgrenze.              | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Bei jeder absoluten Verringerung der LVEF, 20 % oder mehr gegenüber Baseline.                                                             | Behandlung dauerhaft absetzen.                                                                                                                                                                             |
| <b>Hauttoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                            |
| akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 1 oder 2                                                                    | Behandlung fortsetzen.                                                                                                                                                                                     |
| Inakzeptable akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 2 oder Grad 3                                                  | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 3 oder 4                                                                    | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| <b>Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |
| Inakzeptabel Grad 2 oder Grad 3                                                                                                           | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).                                                                                                     |
| Grad 4                                                                                                                                    | Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Absetzen erwägen.                                                                                   |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Für Patienten im Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Klinische Daten über Patienten im Alter ab 65 Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 15$  bis  $< 30$  ml/min) oder Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsbeeinträchtigung*

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> \text{ULN}$  bis  $1,5 \times \text{ULN}$  oder Gesamtbilirubin  $\leq \text{ULN}$  und  $\text{AST} > \text{ULN}$ ) nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezmekly bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Ezmekly ist zum Einnehmen.

Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ezmekly Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können ganz geschluckt oder, falls die Gabe von ganzen Tabletten nicht möglich ist, in Wasser aufgelöst und dann mit dem Dosierbecher über den Mund verabreicht werden. Ezmekly Suspension zum Einnehmen kann auch über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Suspension zum Einnehmen, siehe Abschnitt 6.6.

Ezmekly ist auch als Kapsel-Formulierung erhältlich. Die Anwendung der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird bei Kindern im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahren und Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, empfohlen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Augentoxizität

Patienten sind anzuweisen, neu auftretende Sehstörungen zu melden. In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten Ezmekly erhielten, wurde über häufige Fälle von Netzhautvenenverschluss (RVO) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn ein Patient neu auftretende oder sich verschlimmernde Sehstörungen wie verschwommenes Sehen meldet, ist eine umfassende ophthalmologische Untersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erforderlich. Bei Nebenwirkungen die Augen betreffend muss die Mirdametinib-Therapie je nach Schweregrad der Nebenwirkung unterbrochen und anschließend die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Wenn RVO diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Mirdametinib dauerhaft abzusetzen. Wenn symptomatische RPED diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Mirdametinib bis zum Abklingen unterbrochen und bei Fortsetzen der Behandlung die Dosis reduziert werden. Bei Diagnose von RPED ohne verminderte Sehschärfe kann

die Behandlung fortgesetzt werden, aber eine ophthalmologische Untersuchung muss alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Verringerung der LVEF von  $\geq 10\%$  gegenüber Ausgangswert trat in der ReNeu-Studie bei 16 % der erwachsenen Patienten und bei 27 % der pädiatrischen Patienten auf. Alle Fälle von erniedrigter LVEF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten in den klinischen Studien waren asymptomatisch (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer Vorgeschichte von beeinträchtigter LVEF oder einer Ausgangs-Ejektionsfraktion unter der institutionellen unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN) waren nicht Bestandteil von Studien. Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen, um Ausgangswerte zu bestimmen, außerdem alle 3 Monate während des ersten Jahres und anschließend bei entsprechender klinischer Indikation. Vor Beginn der Behandlung muss die Ejektionsfraktion der Patienten über der institutionellen LLN liegen.

Erniedrigte LVEF kann mithilfe von Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hauttoxizität

Nebenwirkungen die Haut betreffend, einschließlich Ausschlag (akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag), trockene Haut, Pruritus, Ekzem und Veränderungen der Haare wurden in der ReNeu-Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Hautreaktionen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden. Eine unterstützende Behandlung, z. B. Anwendung von Pflegecremes, ist bei den ersten Anzeichen einer Hauttoxizität einzuleiten. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss die Mirdametininib-Therapie unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Karzinogenitätsrisiko

Ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Die Anwendung von Mirdametininib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Sowohl männliche als auch weibliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, wirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).



## Wirkungen anderer Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Mirdametinib durch mehrere Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt wird. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung eines starken Induktors und Inhibitors dieser Enzyme durchgeführt. Deshalb ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Mirdametinib und Arzneimitteln, die bekanntermaßen diese Enzyme entweder anregen oder hemmen: Probenecid, Diclofenac (UGT-Inhibitoren), Rifampicin (UGT-Induktor) (siehe Abschnitt 5.2).

## Wirkungen von Mirdametinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher ist Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.6).

## Wirkungen von Magensäure senkenden Wirkstoffen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Mirdametinib mit Protonenpumpenhemmern, Antiazida oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten klinisch bedeutsam ist, da die Auflösung von Mirdametinib nicht pH-abhängig ist. Ezmekly kann ohne Einschränkung gleichzeitig mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen modifizieren (d. h. H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer), angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Gebärfähige Frauen sind zu informieren, dass Ezmekly den Fetus schädigen kann und eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ezmekly zu vermeiden ist. Es wird empfohlen, vor Einleitung der Behandlung bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sowohl weibliche als auch männliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und für 6 Monate bzw. 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher muss Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode empfohlen werden.

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Mirdametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ezmekly darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin oder Partnerin eines mit Ezmekly behandelten männlichen Patienten schwanger wird, ist sie über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Mirdametinib oder die zugehörigen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll das Stillen während der Behandlung mit Ezmekly unterbrochen und erst eine Woche nach der letzten Dosis wieder fortgesetzt werden.

## Fertilität

Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die Fertilität von fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigt werden. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkungen auf männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane reversibel sind (siehe Abschnitt 5.3). Zum Einfluss von Mirdametinib auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ezmekly hat möglicherweise einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und verschwommenes Sehen wurden bei der Anwendung von Mirdametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Symptomen müssen beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den erwachsenen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads akneiforme Dermatitis (83 %), Diarrhö (55 %), Übelkeit (55 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (47 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Erbrechen (37 %), und Ermüdung (36 %). Nebenwirkungen, die bei > 1 erwachsenem Patienten zum Absetzen führten, waren akneiforme Dermatitis, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag und Erbrechen. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Abdominalschmerzen (3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,3 %) und Netzhautvenenverschluss (1,3 %).

Bei den pädiatrischen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (59 %), Diarrhö (55 %), akneiforme Dermatitis (43 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Abdominalschmerzen (40 %), Erbrechen (40 %) und Kopfschmerzen (36 %). Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,7 %).

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Bestimmung des Sicherheitsprofils von Mirdametinib erfolgte nach Beurteilung einer kombinierten Sicherheitspopulation aus 75 erwachsenen und 58 pädiatrischen Patienten, die an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus eine Dosis von 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich erhielten. Dieser Patientenpool bestand aus 114 Patienten (58 erwachsene, 56 pädiatrische) in der ReNeu-Studie (der pivotale Datensatz) und 19 Patienten (17 erwachsene, 2 pädiatrische) in der NF-106-Studie.

Bei den Erwachsenen (N = 75) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 18,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 45,6 Monate).

Bei den Kindern (N = 58, einschließlich 32 Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis 11 Jahren) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 21,9 Monate (Bereich: 1,6 bis 40,1 Monate).

Tabelle 4 enthält die in der Sicherheitspopulation festgestellten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die bevorzugten Bezeichnungen nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabelle 4. In der Sicherheitspopulation gemeldete Nebenwirkungen**

| MedDRA-Systemorganklasse                       | MedDRA-Bezeichnung                            | Erwachsene (N=75)                   |                                       | Kinder (N=58)                       |                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                |                                               | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen        | Paronychie                                    | Häufig (3 %)                        | -                                     | Sehr häufig (33 %)                  | -                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems                 | Kopfschmerzen                                 | Sehr häufig (16 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (36 %)                  | Häufig (2 %)                          |
| Augenerkrankungen                              | Verschwommene s Sehen                         | Häufig (9 %)                        | -                                     | Häufig (7 %)                        | -                                     |
|                                                | Retinaler Venenverschluss                     | Häufig (3 %)                        | Häufig (1 %)                          | -                                   | -                                     |
|                                                | Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) | Häufig (1 %)                        | -                                     | -                                   | -                                     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts        | Diarrhö                                       | Sehr häufig (55 %)                  | -                                     | Sehr häufig (53 %)                  | Häufig (5 %)                          |
|                                                | Übelkeit                                      | Sehr häufig (55 %)                  | -                                     | Sehr häufig (29 %)                  | -                                     |
|                                                | Erbrechen                                     | Sehr häufig (37 %)                  | -                                     | Sehr häufig (40 %)                  | -                                     |
|                                                | Abdominalschmerz <sup>a</sup>                 | Sehr häufig (20 %)                  | Häufig (4 %)                          | Sehr häufig (40 %)                  | Häufig (3 %)                          |
|                                                | Obstipation                                   | Sehr häufig (19 %)                  | -                                     | Sehr häufig (10 %)                  | -                                     |
|                                                | Mundtrockenheit                               | Häufig (7 %)                        | -                                     | -                                   | -                                     |
|                                                | Stomatitis <sup>b</sup>                       | Häufig (5 %)                        | -                                     | Sehr häufig (19 %)                  | -                                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Dermatitis akneiform                          | Sehr häufig (83 %)                  | Häufig (7 %)                          | Sehr häufig (43 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                | Ausschlag <sup>c</sup>                        | Sehr häufig (17 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (33 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                | Trockene Haut                                 | Sehr häufig (13 %)                  | -                                     | Sehr häufig (17 %)                  | -                                     |
|                                                | Alopezie                                      | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     |
|                                                | Pruritus                                      | Sehr häufig (13 %)                  | -                                     | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                | Ekzem                                         | Häufig (3 %)                        | -                                     | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     |
|                                                | Änderungen der Haarfarbe                      | Häufig (1 %)                        | -                                     | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                | Haarstrukturveränderung                       | Häufig (1 %)                        | -                                     | Häufig (5 %)                        | -                                     |

| MedDRA-Systemorganklasse                                     | MedDRA-Bezeichnung                                    | Erwachsene (N=75)                   |                                       | Kinder (N=58)                       |                                       |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                              |                                                       | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher | Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade) | Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>d</sup> | Sehr häufig (41 %)                  | Häufig (7 %)                          | Sehr häufig (41 %)                  | Häufig (2 %)                          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Ermüdung                                              | Sehr häufig (36 %)                  | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     |
|                                                              | Ödem peripher <sup>e</sup>                            | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Häufig (5 %)                        | -                                     |
| Untersuchungen                                               | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                   | Sehr häufig (47 %)                  | Häufig (3 %)                          | Sehr häufig (59 %)                  | Häufig (5 %)                          |
|                                                              | AST erhöht                                            | Sehr häufig (16 %)                  | -                                     | Häufig (9 %)                        | -                                     |
|                                                              | Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                 | Sehr häufig (14 %)                  | -                                     | Sehr häufig (24 %)                  | -                                     |
|                                                              | Auswurfraction verkleinert                            | Sehr häufig (12 %)                  | -                                     | Sehr häufig (26 %)                  | Häufig (2 %)                          |
|                                                              | Neutrophilenzahl erniedrigt                           | Häufig (8 %)                        | Häufig (1 %)                          | Sehr häufig (30 %)                  | Sehr häufig (11 %)                    |
|                                                              | Leukozytenzahl erniedrigt                             | Häufig (7 %)                        | -                                     | Sehr häufig (39 %)                  | -                                     |
|                                                              | ALT erhöht                                            | Häufig (7 %)                        | -                                     | Sehr häufig (21 %)                  | -                                     |

<sup>a</sup> Abdominalschmerzen umfasst Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch.

<sup>b</sup> Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus.

<sup>c</sup> Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag pustulös, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, exfoliativen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

<sup>d</sup> Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasst Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen.

<sup>e</sup> Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, periphere Schwellung.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Augentoxizität*

In der ReNeu-Studie wurde Netzhautvenenverschluss (RVO) bei 3 % der erwachsenen Patienten beobachtet, einschließlich Netzhautvenenverschluss Grad 3 bei 1,7 % der Patienten, der zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führte. Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels Grad 1 trat bei 1,7 % der Patienten auf und wurde ohne Dosismodifikation behandelt. Verschwommenes Sehen wurde von 12 % der erwachsenen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Augentoxizität bei Erwachsenen betrug 147 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 267 Tage. Unter diesen Erwachsenen berichteten 38 % der Patienten über das Abklingen der Augentoxizität, während 25 % ein Abklingen der Ereignisse mit Folgen angaben.

Verschwommenes Sehen wurde von 7 % der pädiatrischen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von verschwommenem Sehen betrug bei den pädiatrischen Patienten 161 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 29 Tage. Alle pädiatrischen Patienten berichteten über das Abklingen von Ereignissen von verschwommenem Sehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 16 % der Erwachsenen berichtet. Von diesen Patienten meldete nur einer eine LVEF bis < 50 %, was zum Absetzen der Behandlung führte. Danach stellten sich die Normalwerte wieder ein. Unter den restlichen erwachsenen Patienten mit erniedrigter LVEF wurde die Gabe bei fünf unterbrochen und bei einem Patienten die Dosis reduziert. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei Erwachsenen betrug 70 Tage. Erniedrigte LVEF klang bei 89 % der erwachsenen Patienten ab.

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 27 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Von diesen Patienten meldete einer eine LVEF bis < 50 %, die ohne Dosismodifikation wieder auf die Normalwerte zurückkehrte. Ein Patient hatte eine erniedrigte LVEF Grad 3, die ohne Dosismodifikation abklang, und bei einem weiteren Patienten mit Grad 2 wurde die Gabe unterbrochen. Die Ereignisse erniedrigter LVEF bei den restlichen Patienten entsprachen Grad 2, und gegen diese Ereignisse wurden keine Änderungen an der Studienbehandlung vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei pädiatrischen Patienten betrug 132 Tage. Die erniedrigte LVEF klang bei 67 % der pädiatrischen Patienten ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Hauttoxizität*

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 90 % der erwachsenen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und andere Arten von Ausschlägen traten bei 9 % bzw. 1,7 % der erwachsenen Patienten auf. Ausschläge führten bei 10 % der erwachsenen Patienten und zum Absetzen der Behandlung und bei 10 % der Erwachsenen zu Dosisreduktionen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Ausschlägen betrug bei erwachsenen Patienten 9 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 115 Tage. Unter diesen erwachsenen Patienten berichteten 33 (64 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, 3 (6 %) berichteten über Abklingen mit Folgen, und 8 (15 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war.

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 70 % der pädiatrischen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und nicht-akneähnlicher Ausschlag traten bei 1,8 % bzw. 1,8 % der erwachsenen Patienten auf. Ausschläge führten bei 4 % der pädiatrischen Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 4 % der pädiatrischen Patienten zu Dosisreduktionen. Akneiforme Dermatitis kam bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger vor, und andere Arten von Ausschlägen kamen bei Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren häufiger vor. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Ausschlag bei pädiatrischen Patienten betrug 15 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 155 Tage. Unter diesen pädiatrischen Patienten berichteten 27 (69 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, und 3 (8 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*

In der ReNeu-Studie wurden Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (einschließlich Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen) bei 41 % der erwachsenen und 41 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Zu den zur Behandlung von Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems angewendeten Begleitmedikationen gehörten nicht-steroidale Entzündungshemmer, Nicht-Opioid-Analgetika und Glucocorticoide. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind je nach klinischer Indikation zu behandeln.

### *AST und ALT erhöht*

In der ReNeu-Studie wurden bei 9 % der erwachsenen und 21 % der pädiatrischen Patienten erhöhte ALT-Laborwerte beobachtet. Erhöhte AST-Laborwerte wurden bei 18 % der erwachsenen und 9 % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Alle Ereignisse entsprachen einem leichten bis mittleren Schweregrad, und es wurden keine Grad-3-Ereignisse berichtet. ALT- und AST-Erhöhen führten nicht zum Absetzen der Behandlung, zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung. Erhöhungen der ALT- und AST-Werte sind je nach klinischer Indikation zu überwachen und zu behandeln.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung gibt es keine spezifische Behandlung. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und mit entsprechenden Kontrollen unterstützend behandelt werden. Dialyse ist zur Behandlung von Überdosierung unwirksam.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel; mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE05

### Wirkmechanismus

Mirdametinib ist ein selektiver, nicht-kompetitiver Inhibitor der mitogen-aktivierten Proteinkinasen 1 und 2 (MEK1/2). Mirdametinib hemmt die MEK-Aktivität und den RAS (rat sarcoma)-RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK-Signalweg. Daher blockiert die MEK-Inhibition die Vermehrung und das Überleben von Tumorzellen, in denen der RAF-MEK-ERK (extracellular related kinase)-Signalweg aktiviert wird.

### Klinische Wirksamkeit

In der ReNeu-Studie, einer multizentrischen, unverblindeten einarmigen Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren mit symptomatischem inoperablem, signifikante Morbidität verursachendem NF1-PN, wurde die Wirksamkeit von Mirdametinib bei 114 Patienten untersucht. Ein inoperables PN war definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne das Risiko von wesentlicher Morbidität aufgrund folgender Gründe: Umhüllung von lebenswichtigen Strukturen oder Nähe zu diesen, Invasivität oder hohe Vaskularität der PN. Die Patienten bekamen an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus Ezmekly 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintrat.

Insgesamt erhielten 58 erwachsene Patienten Ezmekly. Das mediane Alter war 34,5 Jahre (Bereich: 18 bis 69 Jahre); 85 % waren Kaukasier, 64 % waren weiblich, und 3,4 % waren älter als 65 Jahre. Ungefähr die Hälfte der Patienten (53 %) hatten bei Aufnahme in die Studie fortschreitende PN, bei 48 % befand sich der Tumor im Kopf, und 69 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Alle Patienten hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (90 %), Entstellung oder schwere Deformität (52 %) und motorische Funktionsstörung (40 %).

Insgesamt erhielten 56 pädiatrische Patienten Ezmekly: 57 % waren 2 bis 11 Jahre alt, und 43 % waren 12 bis 17 Jahre alt. Das mediane Alter war 10,0 Jahre (Bereich: 2 bis 17 Jahre); 66 % waren Kaukasier, und 54 % waren weiblich. Bei der Hälfte der Teilnehmer (50 %) befand sich der Tumor in Kopf und Hals, die meisten Patienten hatten bei Aufnahme in die Studie fortschreitendes PN (63 %), und 36 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Die Mehrzahl der Patienten (96 %) hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (70 %), Entstellung oder schwere Deformität (50 %) und motorische Funktionsstörung (27 %).

Der primäre Parameter für den Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), definiert als der Prozentsatz der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Rückbildung des Ziel-PN) oder das bestätigte partielle Ansprechen ( $\geq 20$  % Reduktion des PN-Volumens, bestätigt bei nachfolgenden Tumorbeurteilungen ungefähr alle vier Zyklen innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase). Der Tumor-Ansprechstatus wurde durch eine verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independent central review, BICR) etwa alle vier Zyklen mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie (MRT)-Analyse beurteilt. Die objektive Ansprechrate wurde gemäß den Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien mit zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase beurteilt.

Ein sekundäres Wirksamkeitsziel war die Bestimmung der Ansprechdauer bei Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichten.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 7,8 Tage (Bereich: 4,0 Monate bis 19,0 Monate) für die erwachsene Kohorte und 7,9 Monate (Bereich: 4,1 Monate bis 18,8 Monate) für die pädiatrische Kohorte. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei keiner der Kohorten erreicht.

**Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse in der ReNeu-Studie**

|                                                                                      | <b>Erwachsene Kohorte<br/>(N=58)</b> | <b>Pädiatrische Kohorte<br/>(N=56)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Bestätigte objektive Ansprechrate gemäß REiNS durch BICR<sup>a, b</sup> n (%)</b> | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                              |
| 95%-KI <sup>c</sup>                                                                  | (29, 55)                             | (38, 65)                               |
| Bestätigtes vollständiges Ansprechen, n (%)                                          | 0                                    | 0                                      |
| Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)                                             | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                              |
| <b>Dauer des Ansprechens</b>                                                         |                                      |                                        |
| DoR $\geq 12$ Monate <sup>d</sup>                                                    | 21 (88 %)                            | 26 (90 %)                              |
| DoR $\geq 24$ Monate <sup>d</sup>                                                    | 12 (50 %)                            | 14 (48 %)                              |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; BICR = verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = Dauer des Ansprechens (duration of response)

<sup>a</sup> Bestätigtes objektives Ansprechen war definiert als zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens, beurteilt durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase.

<sup>b</sup> Patienten, bei denen nach Baseline keine MRT-Beurteilung erfolgte oder kein bestätigtes objektives Ansprechen eintrat, wurden als Non-Responder behandelt.

<sup>c</sup> Mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

<sup>d</sup> Die Dauer des Ansprechens (Datenschnitt Juni 2024) wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren bewertet.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

### Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Mirdametinib wurde bei gesunden Probanden, NF1-PN-Patienten und fortgeschrittenen Krebspatienten untersucht.

### Resorption

Nach mehreren oralen Dosen von 2 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich betrug das geometrische Mittel [geometrischer % Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV)] der C<sub>max</sub> und AUC<sub>last</sub> bei erwachsenen Patienten mit NF1-PN 188 (52 %) ng/ml bzw. 431 (43 %) ng × h/ml. Nach oraler Verabreichung wurde ungefähr eine Stunde nach der Dosis die Steady-State-Spitzenkonzentration im Plasma (T<sub>max</sub>) erreicht.

### *Wirkung von Nahrung*

Bei gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 20 mg erhielten, führte die Gabe von Mirdametinib zusammen mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit zu einer um 43 % geringeren C<sub>max</sub>, während die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the concentration-time curve, AUC) sich nicht signifikant veränderte (AUC<sub>inf</sub> um 7 % verringert). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T<sub>max</sub>) wurde um etwa 3 Stunden verzögert. Die Wirkung auf die C<sub>max</sub> gilt aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Gesamtexposition nicht als klinisch relevant.

### Verteilung

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 4 mg [<sup>14</sup>C]Mirdametinib an gesunde Probanden betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Mirdametinib 255 l. Die Proteinbindung im humanen Plasma beträgt 99 %. Mirdametinib wird vorwiegend an humanes Serumalbumin gebunden (> 99 %). Die Bindung an saures α-1-Glykoprotein (AAG) lag im Bereich von 17,2 % bis 54,3 %. Der Blut-/Plasma-Quotient für Mirdametinib beträgt 0,61.

### Biotransformation

Mirdametinib wird in hohem Maße per Glucuronidierung, Hydrolyse und Oxidation über Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt, was zu M22 (ein sekundärer O-Glucuronid-Metabolit) bzw. M15 (ein Carbonsäure-Metabolit) führt. Weniger als 10 % wird unverändert ausgeschieden.



## Wechselwirkungen

### *Wirkung von Mirdametinib auf CYP450-Enzyme*

*In vitro* sind Mirdametinib, M15 und M22 keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. Mirdametinib und M22 hemmen CYP2C8 oder CYP2C9 nicht. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8 und CYP2C9, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering. *In vitro* ist Mirdametinib kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Mirdametinib ist *in vitro* ein Induktor von CYP3A4, jedoch ist das Potenzial für eine CYP3A4-Induktion bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

### *Wirkung von Mirdametinib auf UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)*

*In vitro* ist Mirdametinib kein Inhibitor der Isoformen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, oder UGT2B15 bei klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* war M15 kein Inhibitor der Isoformen UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 oder UGT2B17. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

### *Wirkung von Mirdametinib auf Arzneistofftransporter*

*In vitro* hemmen Mirdametinib und M15 die Transporter BCRP (breast cancer resistance protein), P-Glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K nicht.

*In vitro* hemmt M22 die Transporter P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K nicht. *In-vitro*-Studien zufolge hemmt M22 die Transporter BCRP, OATP1B1 und OATP2B1, jedoch kann die klinische Relevanz dieser Wirkungen aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der maximalen Plasmakonzentration und Proteinbindung von M22 nicht bestimmt werden.

*In-vitro*-Studien zufolge ist Mirdametinib ein Substrat für BCRP- und P-gp-Transporter und M15 ein Substrat für BCRP, allerdings sind sie wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

## Elimination

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden nach einer Einzeldosis von 4 mg radiomarkiertem Mirdametinib 68 % der Dosis im Urin wiedergefunden (0,7 % unverändert), während 27 % sich im Fäzes befanden (8,7 % unverändert im Urin und in den Fäzes). Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 28 Stunden. Die scheinbare systemische Clearance (CL/F) beträgt 6,34 l/h.

## Linearität

Die Mirdametinib-Expositionen, gemessen anhand von  $C_{\max}$  und  $AUC_{\tau}$ , erhöhten sich generell dosisproportional von 1 mg QD/BID bis 30 mg BID. Eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Exposition wurde durch populationspharmakokinetische Analysen über den Dosisbereich von 1 mg bis 20 mg Mirdametinib BID verifiziert. Das mittlere Akkumulationsverhältnis reichte bei Dosisstufen von 1 bis 30 mg von 1,1 bis 1,9.

Steady-State-Konzentrationen bei Patienten mit NF1-PN werden nach wiederholter Gabe im Durchschnitt nach 6 Tagen erreicht.

## Besondere Patientengruppen

Basierend auf einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik haben das Alter (2 bis 86 Jahre), das Geschlecht und die ethnische Herkunft (72 % hellhäutig, 11 % schwarz oder afroamerikanisch und 12 % asiatisch) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib.

#### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Es liegen keine Daten vor für Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion und terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die auf eine leicht bis mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion hinweisen, nahmen an klinischen Studien mit Mirdametininib teil. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht oder mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt) sich nicht auf die Mirdametininib-Exposition auswirkt.

#### *Leberfunktionsbeeinträchtigung*

Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Gemäß populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion bestehen keine relevanten Wirkungen auf die Exposition.

#### *Kinder und Jugendliche*

Das pharmakokinetische Profil bei Kindern ist dem von Erwachsenen ähnlich.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Genotoxizität/Karzinogenität

Mirdametininib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) und in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten nicht genotoxisch, war jedoch im *In-vivo*-Mikrokerntest und *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest an Ratten nicht eindeutig. Ein potenzielles Genotoxizitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden.

Mirdametininib war bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag (3-fache humane Exposition) bei transgenen Mäusen nicht karzinogen. Da ein genotoxisches Risiko für den Menschen bei einer klinischen Exposition nicht ausgeschlossen werden konnte und die 2-jährige Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Dosen unter der klinischen Exposition durchgeführt wird, kann ein Karzinogenitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

In bis zu 3 Monate laufenden Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Dosen unter der humanen Exposition an Ratten und Hunde traten die primären Toxizitäten aufgrund der MEK-Inhibition in der Haut und im Gastrointestinaltrakt auf. In der 3-monatigen Mirdametininib-Studie an Ratten zeigten Ratten bei Dosen, die in etwa der humanen Exposition entsprachen, Dysplasie in der Femur-Epiphysenfuge, metaphysäre Hypozellularität des Knochenmarks in Langknochen und metaphysäre Verdickung von Knochenbälkchen in Langknochen. Männliche Ratten waren für diese Wirkungen anfälliger. Diese Auswirkungen auf die Knochen wurden bei anderen Spezies (Hunde, Affen und Mäuse) nicht festgestellt. Die Reversibilität von Dysplasie der Epiphysenfuge wurde nicht untersucht. Bei Ratten wurden in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Dosen unter der humanen Exposition systemische Mineralisierung und okuläre Befunde (Kornealopazitäten und Atrophie oder Verdünnung des Hornhautepithels) beobachtet.

Erhöhungen der Leberenzyme (Ratten) und hepatozelluläre Nekrose (Ratten, Mäuse und Hunde) wurden bei Expositionen ähnlich der klinischen Exposition beobachtet. In einer 2-wöchigen Studie an Meerkatzen (*Cynomolgus*) wurde Gallenblasen-Toxizität bei Expositionen von mehr als der 2,5-fachen humanen Exposition beobachtet.

Auswirkungen auf das ZNS wurden in der 3-monatigen Studie bei Hunden bei Expositionen der ca. 1,5-fachen humanen Exposition beobachtet. Diese Wirkungen bei Hunden, einschließlich Gleichgewichtseinschränkungen und Tremor, waren reversibel, und es lag keine mikroskopische Entsprechung vor.

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten wirkte sich Mirdametinib mit einer Dosis bis zu 1,0 mg/kg/Tag (ungefähr entsprechend der humanen Exposition mit der empfohlenen Dosis, basierend auf der AUC) nicht auf die Paarungsleistung oder Fertilität beider Geschlechter aus. In einer 3-monatigen Toxikologiestudie mit wiederholter Gabe bei Ratten verursachte Mirdametinib eine Verringerung des Gewichts der Eierstöcke und eine Zunahme von Follikelzysten, einhergehend mit einem Rückgang der Gelbkörperanzahl bei Dosen  $\geq 0,3$  mg/kg/Tag (0,5-fache humane Exposition), sowie testikuläre Hypozellularität und eine Verringerung des Gewichts der Nebenhoden bei 1 mg/kg/Tag (2,1-fache humane Exposition).

In vorläufigen Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklungstoxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen induzierte die orale Verabreichung von Mirdametinib Postimplantationsverlust (Früh- und Spätesorptionen) und verringertes fetales Körpergewicht bei Expositionen unter den humanen Expositionen mit der empfohlenen Dosis. In der vorläufigen Studie an Ratten hatte ein einziger Fetus Extremitätenfehlbildungen bei 3,6-fachen Dosen der empfohlenen humanen Dosis. Definitive Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung sowie prä- und postnatale Studien wurden mit Mirdametinib nicht durchgeführt.

#### Phototoxizität

Mirdametinib war in einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten bei Konzentrationen, die signifikant höher als die klinischen Expositionen waren, uneindeutig und wurde nicht in der Haut oder den Augen von Ratten eingelagert, was darauf hindeutet, dass bei mit Mirdametinib behandelten Patienten ein geringes Phototoxizitätsrisiko besteht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Sucralose (E955)  
Magnesiumstearat

#### Traubenaroma:

Getrocknete Glukoseflüssigkeit  
Künstliches Aroma  
Modifizierte Maisstärke (E1422)  
Triacetin (E1518)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Sechs Stunden nach Auflösen der Tablette(n) in Wasser.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Unter 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Hochdruckpolyethylen (HDPE) mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie aus Aluminium. Die Flaschen enthalten Baumwollöl.

Ein Karton enthält eine Flasche mit 42 oder 84 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

Die Patienten sind anzuweisen, die verschriebene Anzahl von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer geringen Menge Trinkwasser (ca. 5 bis 10 ml) in einem Dosierbecher aufzulösen, wenn die Verabreichung als Suspension zum Einnehmen erfolgt. Die Flüssigkeit wird vorsichtig geschwenkt, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und wird dann oral verabreicht. Alternativ kann die Flüssigkeit in eine orale Spritze aufgezogen und verabreicht werden.

### Verabreichung der Suspension zum Einnehmen mit dem Dosierbecher

Nachdem die Suspension aus dem Dosierbecher geschluckt wurde, wird der Dosierbecher (oder die Spritze) mit einer weiteren geringen Menge Trinkwasser (ca. 5 bis 10 ml) gespült und dann verabreicht, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird. Die Dosis darf nur mit Wasser zubereitet werden.

### Verabreichung der Suspension zum Einnehmen mit der Ernährungssonde

Bei Verabreichung mit einer Ernährungssonde wird eine geeignete im Handel erhältliche transorale oder transnasale Sonde (8 CH oder größer) von der medizinischen Fachkraft ausgewählt. Ernährungssonden aus Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethan (PUR) haben sich als mit der Suspension zum Einnehmen kompatibel erwiesen. Die Suspension zum Einnehmen wird wie oben beschrieben in 5–10 ml aufgelöst, in die Spritze aufgezogen und dann in eine Ernährungssonde injiziert; dabei ist die Spritze horizontal zu halten. Nach Verabreichung der Suspension zum Einnehmen weitere 5–10 ml Wasser in die Spritze aufziehen und durch die Ernährungssonde drücken, um sicherzustellen, dass dem Patienten Rückstände des Arzneimittels verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2025

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### **E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| <b>Beschreibung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Fällig am</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirdametinib in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine aktualisierte Analyse der Studie MEK-NF-201 mit einem Datenschnitt am 22. Dezember 2028 einreichen, die weitere 5 Jahre Nachbeobachtung liefern wird.                                                                                                                                | Juni 2029        |
| Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit von Mirdametinib in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Studie mit Patienten mit NF1, denen mindestens eine Dosis Mirdametinib verschrieben wurde und zu Beginn der Mirdametinib-Behandlung 2 Jahre oder älter sind, durchführen und die Ergebnisse der Studie einreichen. | August 2033      |



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****KAPSELN 1 MG UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 1 mg Hartkapseln  
Mirdametinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Mirdametinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel  
42 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Kapsel nicht zerteilen, zerstoßen oder kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ezmekly 1 mg Kapsel

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****KAPSELN 1 MG FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 1 mg Kapseln  
Mirdametinib

**2. WIRKSTOFF**

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Mirdametinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Kapseln  
42 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Kapsel nicht zerteilen, zerstoßen oder kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****KAPSELN 2 MG UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 2 mg Hartkapseln  
Mirdametinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Mirdametinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel  
42 Hartkapseln  
84 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Kapsel nicht zerteilen, zerstoßen oder kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/004 42 Hartkapseln  
EU/1/25/1950/005 84 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ezmecky 2 mg Kapsel

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****KAPSELN 2 MG FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 2 mg Kapseln  
Mirdametinib

**2. WIRKSTOFF**

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Mirdametinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Kapseln  
42 Kapseln  
84 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Kapsel nicht zerteilen, zerstoßen oder kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/004 42 Hartkapseln

EU/1/25/1950/005 84 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### TABLETTEN ZUR HERSTELLUNG EINER SUSPENSION ZUM EINNEHMEN 1 MG UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Mirdametinib

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1 mg Mirdametinib.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
42 Tabletten  
84 Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Ganz schlucken oder in Wasser auflösen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/001 42 Tabletten  
EU/1/25/1950/002 84 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ezmecky 1 mg Tablette

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TABLETTEN ZUR HERSTELLUNG EINER SUSPENSION ZUM EINNEHMEN  
1 MG FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Mirdametinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 1 mg Mirdametinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
42 Tablette  
84 Tablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Ganz schlucken oder in Wasser auflösen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1950/001 42 Tabletten

EU/1/25/1950/002 84 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Ezmekly 1 mg Hartkapseln** **Ezmekly 2 mg Hartkapseln** Mirdametinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie (oder Ihr Kind) mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Ezmekly und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Ezmekly beachten?
3. Wie ist Ezmekly einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ezmekly aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Ezmekly und wofür wird es angewendet?**

Ezmekly enthält den Wirkstoff Mirdametinib und ist ein mitogen-aktivierter Proteinkinase (MEK)-Inhibitor.

Ezmekly wird angewendet für die Behandlung von plexiformen Neurofibromen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit einer genetischen Krankheit namens Neurofibromatose Typ 1 (NF1).

Menschen mit NF1 haben eine Mutation (Veränderung) in dem Gen, das für das Protein Neurofibromin codiert. Das führt zum Verlust dieses Proteins und ermöglicht das Wachstum von Tumoren auf den Nerven im Körper. Die Wirkungsweise von Ezmekly beruht darauf, dass es bestimmte Proteine blockiert, die am Wachstum dieser Tumorzellen beteiligt sind, und dadurch die Tumorzellen schrumpfen lässt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie mehr darüber wissen möchten, wie Ezmekly wirkt oder weshalb Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

#### **2. Was sollten Sie (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Ezmekly beachten?**

**Nehmen Sie Ezmekly nicht ein,**

- wenn Sie (oder Ihr Kind) allergisch gegen Mirdametinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.



## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ezmekly einnehmen, oder wenn während der Einnahme von Ezmekly bei Ihnen (oder bei Ihrem Kind) Folgendes auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft zu beenden:

- **Augenprobleme**

Ezmekly kann Augenprobleme verursachen, die zu Blindheit führen können (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ein Arzt (Augenarzt) muss Ihr Sehvermögen (das Sehvermögen Ihres Kindes) vor und regelmäßig während der Behandlung kontrollieren. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie während der Behandlung verschwommen sehen oder Ihr Sehvermögen sich auf andere Weise ändert.

- **Herzprobleme**

Ezmekly kann die von Ihrem Herzen gepumpte Blutmenge verringern (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Das bewirkte in klinischen Studien, in denen Ezmekly mit der empfohlenen Dosis verabreicht wurde, keine Symptome, kann Sie jedoch müde machen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie müde sind. Ihr Arzt kontrolliert vor und während Ihrer Behandlung mit Ezmekly, wie gut Ihr Herz arbeitet.

- **Hautausschlag**

Hautausschläge treten bei Anwendung von Ezmekly sehr häufig auf und können auch schwerwiegend werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Hautausschlag mit Quaddeln oder akneähnlichen Hautausschlag bekommen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt kann Empfehlungen zur Linderung Ihres Hautausschlags geben, einschließlich Behandlungen (z. B. Creme).

- **Schwangerschaft**

Die Anwendung von Ezmekly während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Siehe nachfolgender Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.

## **Kinder, die jünger als 2 Jahre sind**

Geben Sie Ezmekly nicht an Kinder im Alter unter 2 Jahren. Das Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

## **Einnahme von Ezmekly zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Ezmekly andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Die Anwendung von Ezmekly während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es kann das ungeborene Kind schädigen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt kann Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Sie beziehungsweise Ihre Partnerin sollte/n nicht schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Siehe nachstehender Abschnitt „Verhütung – Informationen für Frauen und Männer“.

Wenn Sie beziehungsweise Ihre Partnerin während der Behandlung schwanger werden/wird, informieren Sie Ihren Arzt sofort.

### **Verhütung – Informationen für Frauen und Männer**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein Mann sind, dessen Partnerin schwanger werden kann, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 3 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Man weiß nicht, ob Ezmekly die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln verringert. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beziehungsweise Ihre Partnerin ein hormonelles Verhütungsmittel einnehmen, da es sein kann, dass Ihr Arzt Ihnen ein zweites Verhütungsmittel (z. B. Kondome) empfiehlt.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt ob Ezmekly in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sie dürfen während der Einnahme von Ezmekly und für eine Woche nach der letzten Ezmekly-Dosis nicht stillen.

### **Fortpflanzungsfähigkeit**

Ezmekly kann die Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen verringern. Das sollten Sie vor Beginn der Behandlung mit Ihrem Arzt sprechen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ezmekly kann Nebenwirkungen verursachen, darunter Ermüdung (Müdigkeit oder Schwächegefühl) und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“), die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie müde sind oder Probleme mit Ihrem Sehvermögen haben (wie verschwommenes Sehen).

### **Ezmekly enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Ezmekly einzunehmen?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Dosierung**

Ihr Arzt wird auf Grundlage von Körpergröße und Gewicht die richtige Dosis für Sie (oder Ihr Kind) festlegen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg pro Tag (4 mg alle 12 Stunden). Der Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Kapseln Ezmekly Sie einnehmen sollen.

### **Wie ist Ezmekly einzunehmen?**

- Nehmen Sie Ezmekly zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden ein. Sie müssen dieses Arzneimittel 21 Tage lang jeden Tag einnehmen und dann die Einnahme für 7 Tage unterbrechen. Jeder 28-tägige Zeitraum wird als Behandlungszyklus bezeichnet.
- Ezmekly kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
- Schlucken Sie die Kapseln mit Wasser.
- Die Kapseln dürfen nicht gekaut, zerteilt oder geöffnet werden.
- Sie können dieses Arzneimittel so lange weiter in Behandlungszyklen einnehmen, bis Ihre Krankheit sich verschlimmert oder etwaige Nebenwirkungen inakzeptabel werden. Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- Ezmekly ist auch als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich. Ihr Arzt bestimmt die geeignete Darreichungsform für Sie.

#### **Wenn Ihnen (oder Ihrem Kind) nach der Einnahme von Ezmekly schlecht wird**

Wenn Ihnen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Einnahme von Ezmekly schlecht wird (Sie sich erbrechen), nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) eine größere Menge von Ezmekly eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Ezmekly eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Ezmekly vergessen haben**

Wenn Sie vergessen, eine Dosis Ezmekly einzunehmen, lassen Sie die vergessene Dosis aus, und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Ezmekly abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Ezmekly nur auf Anraten Ihres Arztes ab, da dies Ihre Krankheit verschlimmern kann.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt kann die Behandlung mit Ezmekly aussetzen, bis Ihre Symptome sich bessern, und/oder Ihre Dosis verringern (siehe Abschnitt 3, „Wie ist Ezmekly einzunehmen?“).

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

##### **Augenprobleme** (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Ezmekly kann bei Erwachsenen und Kindern Augenprobleme verursachen. Manche dieser Augenprobleme können zu einer Blockierung der zum Auge führenden Vene (Netzhautvenenverschluss), oder Ablösung verschiedener Schichten des Auges (Abhebung des retinalen Pigmentepithels) führen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort wenn Sie während der Behandlung verschwommen sehen oder Ihr Sehvermögen sich auf andere Weise ändert. Ihr Arzt kann Sie auffordern, die Einnahme dieses Arzneimittels zu unterbrechen, oder Sie zu einem Facharzt überweisen, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:

- verschwommenes Sehen
- andere Änderungen Ihres Sehvermögens (wie vermindertes Sehvermögen, farbige Punkte im Sichtfeld)

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben angegebenen schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

#### **Andere Nebenwirkungen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen.

## Erwachsene

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag mit einer flachen verfärbten Stelle oder erhabenen akneähnlichen Quaddeln (Dermatitis akneiform)
- Durchfall
- erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut; ein Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und Skelettmuskeln vorkommt
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen in Muskeln oder Knochen
- Müdigkeit, Schwächegefühl oder Energiemangel (Fatigue)
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Verstopfung
- Ausschlag
- Kopfschmerzen
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut, nachgewiesen in Blutuntersuchungen
- Schwellung der Hände oder Füße (Ödem peripher)
- Verringerung der Blutmenge, die das Herz pumpt (linksventrikuläre Ejektionsfraktion erniedrigt)
- trockene Haut
- Juckreiz
- Haarausfall oder Lichtung des Haares (Alopezie)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verringerte Anzahl von Neutrophilen und Leukozyten (Arten von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren)
- wunde Stellen im Mund (Stomatitis)
- trockener Mund
- Infektion um die Nägel herum (Paronychie)
- trockener oder juckender Hautausschlag (Ekzem)
- Änderungen der Haarfarbe
- Änderungen der Haarstruktur

## Kinder und Jugendliche

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut; ein Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und Skelettmuskeln vorkommt
- Durchfall
- Hautausschlag mit einer flachen verfärbten Stelle oder erhabenen akneähnlichen Quaddeln (Dermatitis akneiform)
- Schmerzen in Muskeln oder Knochen
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verringerung der Blutmenge, die das Herz pumpt (Auswurf fraktion verkleinert)
- Kopfschmerzen
- Ausschlag
- Infektion um die Nägel herum (Paronychie)
- verringerte Anzahl von Neutrophilen und Leukozyten (Arten von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren)
- wunde Stellen im Mund (Stomatitis)
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut, nachgewiesen in Blutuntersuchungen
- trockene Haut

- Haarausfall oder Lichtung des Haares (Alopezie)
- trockener oder juckender Hautausschlag (Ekzem)
- Juckreiz
- Änderungen der Haarfarbe
- Müdigkeit, Schwächegefühl oder Energiemangel (Fatigue)
- Verstopfung

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Änderungen der Haarstruktur
- Schwellung der Hände oder Füße (Ödem peripher)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Ezmekly aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ezmekly enthält**

Der Wirkstoff ist: Mirdametinib.

Ezmekly 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Mirdametinib.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Mirdametinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2, „Ezmekly enthält Natrium“)

Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

Brillantblau FCF

#### Aufdruckschrift:

Kaliumhydroxid

Propylenglycol

Gereinigtes Wasser

Schellack

Titandioxid

#### **Wie Ezmekly aussieht und Inhalt der Packung**

Ezmekly 1 mg Hartkapseln (Kapseln)

Kapsel bestehend aus einem hellgrünen undurchsichtigen Kapselkörper und Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 1 mg“ auf der Kappe.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln (Kapseln)

Kapsel bestehend aus einem weißen undurchsichtigen Kapselkörper und einer blaugrünen undurchsichtigen Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 2 mg“ auf der Kappe.

Ezmekly ist in Kunststoffflaschen mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie aus Aluminium abgepackt.

Ezmekly 1 mg Hartkapseln befinden sich in einer Faltschachtel mit einer Flasche, die 42 Kapseln enthält.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln befinden sich in einer Faltschachtel mit einer Flasche, die 42 oder 84 Kapseln enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Niederlande

#### **Hersteller**

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Irland

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Deutschland

#### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur

wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen** Mirdametinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie (oder Ihr Kind) mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen (oder Ihrem Kind) persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Ezmekly und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Ezmekly beachten?
3. Wie ist Ezmekly einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ezmekly aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Ezmekly und wofür wird es angewendet?**

Ezmekly enthält den Wirkstoff Mirdametinib und ist ein mitogen-aktivierter Proteinkinase (MEK)-Inhibitor.

Ezmekly wird angewendet für die Behandlung von plexiformen Neurofibromen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit einer genetischen Krankheit namens Neurofibromatose Typ 1 (NF1).

Menschen mit NF1 haben eine Mutation (Veränderung) in dem Gen, das für das Protein Neurofibromin codiert. Das führt zum Verlust dieses Proteins und ermöglicht das Wachstum von Tumoren auf den Nerven im Körper.

Die Wirkungsweise von Ezmekly beruht darauf, dass es bestimmte Proteine blockiert, die am Wachstum dieser Tumorzellen beteiligt sind, und dadurch die Tumorzellen schrumpfen lässt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie mehr darüber wissen möchten, wie Ezmekly wirkt oder weshalb Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

#### **2. Was sollten Sie (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Ezmekly beachten?**

**Nehmen Sie Ezmekly nicht ein,**

wenn Sie (oder Ihr Kind) allergisch gegen Mirdametinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.



### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ezmekly einnehmen, oder wenn während der Einnahme von Ezmekly bei Ihnen (oder bei Ihrem Kind) Folgendes auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft zu beenden:

#### **Augenprobleme**

Ezmekly kann Augenprobleme verursachen, die zu Blindheit führen können (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ein Arzt (Augenarzt) muss Ihr Sehvermögen (das Sehvermögen Ihres Kindes) vor und regelmäßig während der Behandlung kontrollieren. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie während der Behandlung verschwommen sehen oder Ihr Sehvermögen sich auf andere Weise ändert.

#### **Herzprobleme**

Ezmekly kann die von Ihrem Herzen gepumpte Blutmenge verringern (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Das bewirkte in klinischen Studien, in denen Ezmekly mit der empfohlenen Dosis verabreicht wurde, keine Symptome, kann Sie jedoch müde machen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie müde sind. Ihr Arzt kontrolliert vor und während Ihrer Behandlung mit Ezmekly, wie gut Ihr Herz arbeitet.

#### **Hautausschlag**

Hautausschläge treten bei Anwendung von Ezmekly sehr häufig auf und können auch schwerwiegend werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Hautausschlag mit Quaddeln oder akneähnlichen Hautausschlag bekommen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt kann Empfehlungen zur Linderung Ihres Hautausschlags geben, einschließlich Behandlungen (z. B. Creme).

#### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von Ezmekly während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Siehe nachfolgender Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.

#### **Kinder, die jünger als 2 Jahre sind**

Geben Sie Ezmekly nicht an Kinder im Alter unter 2 Jahren. Das Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

#### **Einnahme von Ezmekly zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie (oder Ihr Kind) während der Behandlung mit Ezmekly andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Die Anwendung von Ezmekly während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es kann das ungeborene Kind schädigen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt kann Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Sie beziehungsweise Ihre Partnerin sollte/n nicht schwanger werden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Siehe nachstehender Abschnitt „Verhütung – Informationen für Frauen und Männer“. Wenn Sie beziehungsweise Ihre Partnerin während der Behandlung schwanger werden/wird, informieren Sie Ihren Arzt sofort.

### **Verhütung – Informationen für Frauen und Männer**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein Mann sind, dessen Partnerin schwanger werden kann, müssen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 3 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Man weiß nicht, ob Ezmekly die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln verringert. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beziehungsweise Ihre Partnerin ein hormonelles Verhütungsmittel einnehmen, da es sein kann, dass Ihr Arzt Ihnen ein zweites Verhütungsmittel (z. B. Kondome) empfiehlt.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Ezmekly in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sie dürfen während der Einnahme von Ezmekly und für eine Woche nach der letzten Ezmekly-Dosis nicht stillen.

### **Fortpflanzungsfähigkeit**

Ezmekly kann die Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen verringern. Das sollten Sie vor Beginn der Behandlung mit Ihrem Arzt sprechen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ezmekly kann Nebenwirkungen verursachen, darunter Ermüdung (Müdigkeit oder Schwächegefühl) und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“), die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie müde sind oder Probleme mit Ihrem Sehvermögen haben (wie verschwommenes Sehen).

### **Ezmekly enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Ezmekly einzunehmen?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Dosierung**

Ihr Arzt wird auf Grundlage von Körpergröße und Gewicht die richtige Dosis für Sie (oder Ihr Kind) festlegen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg pro Tag (4 mg alle 12 Stunden). Der Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Kapseln Ezmekly Sie einnehmen sollen.

### **Wie ist Ezmekly einzunehmen?**

- Nehmen Sie Ezmekly zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden ein. Sie müssen dieses Arzneimittel 21 Tage lang jeden Tag einnehmen und dann die Einnahme für 7 Tage unterbrechen. Jeder 28-tägige Zeitraum wird als Behandlungszyklus bezeichnet.
- Ezmekly kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
- Sie können dieses Arzneimittel so lange weiter in Behandlungszyklen einnehmen, bis Ihre Krankheit sich verschlimmert oder etwaige Nebenwirkungen inakzeptabel werden. Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können wie folgt eingenommen werden:

- 1) Ganz mit Trinkwasser schlucken. Die Tabletten nicht zerteilen.

**ODER**

- 2) In Trinkwasser auflösen. Folgen Sie diesen Anweisungen zum Auflösen der Tablette:
- a) Ein Dosierbecher (und wenn notwendig eine 10-ml-Spritze), den Sie von Ihrem Arzt oder Apotheker erhalten, können zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels verwendet werden.
  - b) Lösen Sie die verschriebene Anzahl an Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer geringen Menge (ca. 5–10 ml) Trinkwasser in dem Dosierbecher auf.
  - c) Vorsichtig schwenken, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind. Achten Sie darauf, nichts zu verschütten. Das Arzneimittel sieht weiß und trüb aus.
  - d) Verabreichen Sie das zubereitete Arzneimittel über den Mund. Alternativ kann das Arzneimittel aus dem Dosierbecher in eine Spritze aufgezogen und verabreicht werden.
  - e) Nach dem Schlucken der Suspension kann etwas von dem Arzneimittel (Rest) in dem Dosierbecher oder in der Spritze übrigbleiben, was schwer zu sehen ist.
  - f) Spülen Sie den Behälter mit einer zusätzlichen geringen Menge (5–10 ml) Trinkwasser, und verabreichen Sie den Inhalt.
  - g) Zum Auflösen der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen darf nur Wasser verwendet werden.

#### **ODER**

- 3) Mit einer Ernährungssonde verabreichen
- a) Sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ezmekly über eine Ernährungssonde verabreichen. Ihr Arzt, Ihr Apotheker oder die medizinische Fachkraft wird Ihnen zeigen, wie die Ezmekly-Suspension über eine Ernährungssonde verabreichen.
  - b) Die Ezmekly-Suspension kann über eine transorale oder transnasale Sonde Ernährungssonde der Größe 8 CH oder größer verabreicht werden.
  - c) Verwenden Sie nur Ernährungssonden aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyurethan (PUR).
  - d) Sie brauchen möglicherweise einen ENFIT-Adapter, um die Spritze mit der Ernährungssonde zu verbinden.
  - e) Befolgen Sie die oben angegebenen Schritte, um die Tablette entsprechend aufzulösen.
  - f) Nach dem Auflösen der Tablette in 5–10 ml Wasser wird die Suspension zum Einnehmen aus dem Dosierbecher in eine Spritze aufgezogen.
  - g) Drücken Sie die Suspension langsam in die Ernährungssonde, und halten Sie dabei die Spritze horizontal.
  - h) Spülen Sie den Becher mit weiteren 5–10 ml Wasser, ziehen Sie den Inhalt in die Spritze auf, und drücken Sie ihn langsam durch die Ernährungssonde.
  - i) Spülen Sie die Ernährungssonden gemäß den Anweisungen des Herstellers unmittelbar vor und nach Verabreichung der Ezmekly-Suspension.

#### **Wenn Ihnen (oder Ihrem Kind) nach der Einnahme von Ezmekly schlecht wird**

Wenn Ihnen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Einnahme von Ezmekly schlecht wird (Sie sich erbrechen), nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) eine größere Menge von Ezmekly eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Ezmekly eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Ezmekly vergessen haben**

Wenn Sie vergessen, eine Dosis Ezmekly einzunehmen, lassen Sie die vergessene Dosis aus, und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Ezmekly abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Ezmekly nur auf Anraten Ihres Arztes ab, da dies Ihre Krankheit verschlimmern kann.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt kann die Behandlung mit Ezmekly aussetzen, bis Ihre Symptome sich bessern, und/oder Ihre Dosis verringern (siehe Abschnitt 3, „Wie ist Ezmekly einzunehmen?“).

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Augenprobleme** (häufig; kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Ezmekly kann bei Erwachsenen und Kindern Augenprobleme verursachen. Manche dieser Augenprobleme können zu einer Blockierung der zum Auge führenden Vene (Netzhautvenenverschluss), oder Ablösung verschiedener Schichten des Auges (Abhebung des retinalen Pigmentepithels) führen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort wenn Sie während der Behandlung verschwommen sehen oder Ihr Sehvermögen sich auf andere Weise ändert. Ihr Arzt kann Sie auffordern, die Einnahme dieses Arzneimittels zu unterbrechen, oder Sie zu einem Facharzt überweisen, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:

- verschwommenes Sehen
- andere Änderungen Ihres Sehvermögens (wie vermindertes Sehvermögen, farbige Punkte im Sichtfeld)

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben angegebenen schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

##### **Andere Nebenwirkungen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen.

##### Erwachsene

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag mit einer flachen verfärbten Stelle oder erhabenen akneähnlichen Quaddeln (Dermatitis akneiform)
- Durchfall
- erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut; ein Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und Skelettmuskeln vorkommt
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen in den Muskeln oder Knochen
- Müdigkeit, Schwächegefühl oder Energiemangel (Fatigue)
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Verstopfung
- Ausschlag
- Kopfschmerzen
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut, nachgewiesen in Blutuntersuchungen
- Schwellung der Hände oder Füße (Ödem peripher)
- Verringerung der Blutmenge, die das Herz pumpt (linksventrikuläre Ejektionsfraktion erniedrigt)
- trockene Haut
- Juckreiz
- Haarausfall oder Lichtung des Haares (Alopezie)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verringerte Anzahl von Neutrophilen und Leukozyten (Arten von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren)
- wunde Stellen im Mund (Stomatitis)

- trockener Mund
- Infektion um die Nägel herum (Paronychie)
- trockener oder juckender Hautausschlag (Ekzem)
- Änderungen der Haarfarbe
- Änderungen der Haarstruktur

#### Kinder und Jugendliche

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut; ein Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und Skelettmuskeln vorkommt
- Durchfall
- Hautausschlag mit einer flachen verfärbten Stelle oder erhabenen akneähnlichen Quaddeln (Dermatitis akneiform)
- Schmerzen in Muskeln oder Knochen
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verringerung der Blutmenge, die das Herz pumpt (Auswurfraction verkleinert)
- Kopfschmerzen
- Ausschlag
- Infektion um die Nägel herum (Paronychie)
- verringerte Anzahl von Neutrophilen und Leukozyten (Arten von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren)
- wunde Stellen im Mund (Stomatitis)
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut, nachgewiesen in Blutuntersuchungen
- trockene Haut
- Haarausfall oder Lichtung des Haares (Alopezie)
- trockener oder juckender Hautausschlag (Ekzem)
- Juckreiz
- Änderungen der Haarfarbe
- Müdigkeit, Schwächegefühl oder Energiemangel (Fatigue)
- Verstopfung

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Änderungen der Haarstruktur
- Schwellung der Hände oder Füße (Ödem peripher)

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Ezmekly aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach dem Auflösen der Tablette(n) in Wasser ist die Suspension bis zu 6 Stunden stabil.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ezmekly enthält**

Der Wirkstoff ist: Mirdametinib.

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Mirdametinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2, „Ezmekly enthält Natrium“)  
Sucralose  
Magnesiumstearat

### Traubenaroma:

Getrocknete Glukoseflüssigkeit  
Künstliches Aroma  
Modifizierte Maisstärke (E1422)  
Triacetin (E1518)

### **Wie Ezmekly aussieht und Inhalt der Packung**

Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Ovale weiße bis weißliche Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 6 × 9 mm, mit der Prägung „S“ auf einer Seite.

Ezmekly ist in Kunststoffflaschen mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie aus Aluminium abgepackt. Die Flaschen enthalten Baumwollöl.

Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen befinden sich in einem Karton mit einer Flasche, die 42 oder 84 Tabletten enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->