

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg cápsulas duras

Ezmekly 2 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ezmekly 1 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 1 mg de mirdametinib.

Ezmekly 2 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 2 mg de mirdametinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Ezmekly 1 mg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 3 (aproximadamente de 16 mm × 6 mm) compuesta por un cuerpo y una cabeza opacos de color verde claro con la inscripción «MIR 1 mg» impresa en tinta blanca en la cabeza.

Ezmekly 2 mg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 1 (aproximadamente de 19 mm × 7 mm) compuesta por un cuerpo opaco de color blanco y una cabeza opaca de color verde azulado con la inscripción «MIR 2 mg» impresa en tinta blanca en la cabeza.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ezmekly en monoterapia está indicado para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ezmekly debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con tumores relacionados con NF1.

Posología

La dosis recomendada de Ezmekly es de 2 mg/m² de superficie corporal (SC), dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días. La dosis máxima es de 4 mg dos veces al día (ver Tabla 1).

Para los pacientes pediátricos de 2 a <6 años de edad y los pacientes que no pueden tragar cápsulas enteras, Ezmekly también está disponible en forma de comprimidos dispersables de 1 mg que pueden dispersarse en agua. No se ha establecido la dosis recomendada para los pacientes con una SC inferior a 0,40 m².

Tabla 1: Dosis recomendada en función de la superficie corporal

Superficie corporal (SC)	Dosis recomendada
0,40 a 0,69 m ²	1 mg dos veces al día
0,70 a 1,04 m ²	2 mg dos veces al día
1,05 a 1,49 m ²	3 mg dos veces al día
≥1,50 m ²	4 mg dos veces al día

Duración del tratamiento

El tratamiento con Ezmekly debe continuar hasta la progresión de los NP o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Ezmekly, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si se producen vómitos después de la administración de Ezmekly, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada. Tratar los episodios de vómitos según esté indicado clínicamente, incluido el uso de antieméticos.

Ajuste de la dosis

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis o la suspensión definitiva de Ezmekly en función de la seguridad y tolerabilidad individual (ver las secciones 4.4 y 4.8). Las reducciones de dosis recomendadas se indican en la Tabla 2. Suspender de forma definitiva el tratamiento en aquellos pacientes que no consigan tolerar Ezmekly después de una reducción de la dosis.

Tabla 2: Reducciones de la dosis recomendadas

Superficie corporal (SC)	Dosis reducida	
	Por la mañana	Por la noche
0,40 a 0,69 m ²	1 mg una vez al día	
0,70 a 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 a 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥1,50 m ²	3 mg	3 mg

El manejo clínico de los pacientes en caso de aparición de reacciones adversas asociadas a este medicamento se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa^a	Modificación de la dosis recomendada para Ezmekly
Toxicidad ocular (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Grado ≤ 2	Continuar el tratamiento. Considerar hacer exploraciones oftalmológicas cada 2 a 4 semanas hasta la mejoría.
Grado ≥ 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Si la recuperación se produce en ≤ 14 días, reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2). Si la recuperación se produce en >14 días, considerar la interrupción del tratamiento.
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) asintomático	Continuar el tratamiento. Se debe realizar una exploración oftalmológica cada 3 semanas hasta su resolución.
DEPR sintomático	Interrumpir el tratamiento hasta su resolución. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Oclusión venosa retiniana (OVR)	Interrumpir el tratamiento de forma definitiva.
Fracción de expulsión del ventrículo Izquierdo (FEVI) disminuida (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Disminución absoluta y asintomática de la FEVI inferior al 20 % con respecto al valor inicial y superior al límite inferior de la normalidad	Continuar el tratamiento.
Disminución absoluta y asintomática de la FEVI igual o superior al 10 % con respecto al valor inicial e inferior al límite inferior de la normalidad	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Para cualquier disminución absoluta de la FEVI igual o superior al 20 % con respecto al valor inicial	Interrumpir el tratamiento de forma definitiva.
Toxicidad cutánea (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme de grado 1 o 2	Continuar el tratamiento.
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme intolerable de grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme de grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	
Intolerables de grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Grado 4	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2). Considerar la interrupción del tratamiento.

^a Conforme a la versión 5.0 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes que tienen 65 años o más. Los datos clínicos en pacientes de 65 años o más son limitados (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada según el análisis farmacocinético poblacional. Ezmekly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} \geq 15$ a <30 ml/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), por lo que no se puede hacer ninguna recomendación posológica (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $>\text{LSN}$ a 1,5 veces el LSN o bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ y AST $>\text{LSN}$), según un análisis farmacocinético poblacional. Ezmekly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezmekly en niños menores de 2 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Ezmekly se administra por vía oral.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Las cápsulas de Ezmekly se deben ingerir enteras con agua. Las cápsulas no se deben masticar, romper ni abrir para garantizar la administración de la dosis completa.

Para los pacientes pediátricos de 2 a <6 años de edad y para los pacientes que no pueden tragar cápsulas enteras, Ezmekly también está disponible en forma de comprimidos dispersables de 1 mg que se pueden dispersar en agua. Consultar la forma de administración en el RCP de Ezmekly comprimidos dispersables.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad ocular

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición de cualquier alteración visual nueva. En los estudios clínicos se notificaron con frecuencia oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) en pacientes adultos que recibieron Ezmekly (ver sección 4.8).

En los niños, adolescentes y adultos se debe hacer una evaluación oftalmológica exhaustiva antes del inicio del tratamiento, a intervalos regulares durante el tratamiento y en cualquier momento en que el paciente notifique cambios visuales nuevos o que empeoren como, por ejemplo, visión borrosa. En caso de reacciones adversas oculares, se debe interrumpir el tratamiento con mirdametinib y, a continuación, reducir la dosis o suspender el tratamiento de forma definitiva en función de la gravedad de la reacción adversa. Si se diagnostica OVR, se debe suspender el tratamiento con mirdametinib de forma definitiva. Si se diagnostica DEPR sintomática, se debe interrumpir el tratamiento con mirdametinib hasta su resolución y reducir la dosis cuando se reanude el tratamiento. En los pacientes diagnosticados de DEPR sin reducción de la agudeza visual, se puede continuar el tratamiento; sin embargo, se debe hacer una evaluación oftalmológica cada 3 semanas hasta su resolución (ver sección 4.2).

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida

Se produjo una disminución asintomática de la FEVI ≥ 10 % con respecto al valor inicial en el 16 % de los pacientes adultos y en el 27 % de los pacientes pediátricos del estudio ReNeu. Todos los casos de FEVI disminuida en pacientes adultos o pediátricos en los estudios clínicos fueron asintomáticos (ver sección 4.8).

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de FEVI disminuida o con una fracción de eyección basal por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) institucional. La FEVI se debe evaluar con un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento para establecer los valores basales, cada 3 meses durante el primer año y, posteriormente, según indicación clínica. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben tener una fracción de eyección superior al LIN institucional.

La FEVI disminuida se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Toxicidad cutánea

En el estudio ReNeu se han notificado reacciones adversas cutáneas, incluidas erupción (dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes), piel seca, prurito, eczema y cambios en el pelo (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben poner en contacto con su médico o enfermero si experimentan alguna reacción cutánea. Ante los primeros signos de toxicidad cutánea, se debe iniciar un tratamiento sintomático como, por ejemplo, el uso de cremas emolientes. Se debe interrumpir, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con mirdametinib en función de la gravedad de la reacción adversa (ver sección 4.2).

Riesgo de carcinogenicidad

No pudo excluirse un posible riesgo de carcinogenicidad en humanos al intervalo de exposición clínica (ver sección 5.3).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda el uso de mirdametinib en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe indicar tanto a los hombres como a las mujeres (con capacidad de procrear) que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones (ver sección 5.2).

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de mirdametinib

Los estudios *in vitro* demostraron que mirdametinib es metabolizado por múltiples enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) y carboxilesterasas (CES). No se han realizado estudios clínicos que evalúen el efecto de un potente inductor e inhibidor de estas enzimas. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice mirdametinib junto con otros medicamentos que se sabe que inducen o inhiben estas enzimas: probenecid, diclofenaco (inhibidores de UGT), rifampicina (inductor de UGT) (ver sección 5.2).

Efectos de mirdametinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Anticonceptivos hormonales

No se ha evaluado el efecto de mirdametinib sobre la exposición de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe recomendar el uso de un método de barrera adicional a las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica (ver sección 4.6).

Efectos de los fármacos reductores del ácido gástrico sobre mirdametinib

No se espera que la combinación de mirdametinib con inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o antagonistas de los receptores H_2 sea clínicamente significativa, ya que mirdametinib no presenta una disolución dependiente del pH. Ezmekly se puede utilizar concomitantemente con fármacos modificadores del pH gástrico (es decir, antagonistas de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones) sin restricciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que Ezmekly puede causar daño fetal y que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Ezmekly. Se recomienda hacer una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Se debe aconsejar tanto a las mujeres como a los hombres (con capacidad de procrear) que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses y 3 meses, respectivamente, después de la última dosis. No se ha evaluado el efecto de mirdametinib sobre la exposición de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, por lo que se debe recomendar a las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Embarazo

Los datos relativos al uso de mirdametinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar Ezmekly durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si una paciente o la pareja de un paciente que recibe Ezmekly se queda embarazada, debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mirdametinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes, por lo que debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ezmekly y no se debe reanudar hasta 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

Según los hallazgos en animales, Ezmekly puede afectar a la fertilidad en machos y hembras con capacidad de procrear. Se desconoce la reversibilidad de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos en animales (ver sección 5.3). No hay datos relativos al efecto de mirdametinib sobre la fertilidad humana. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ezmekly sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se han notificado casos de fatiga y visión borrosa durante el tratamiento con mirdametinib (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el grupo de pacientes adultos con NF1, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron dermatitis acneiforme (83 %), diarrea (55 %), náuseas (55 %), creatinfosfoquinasa en sangre elevada (47 %), dolor musculoesquelético (41 %), vómitos (37 %) y fatiga (36 %). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en >1 paciente adulto fueron dermatitis acneiforme, diarrea, náuseas, erupción y vómitos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas graves: dolor abdominal (3 %), dolor musculoesquelético (1,3 %) y oclusión venosa retiniana (1,3 %).

En el grupo de pacientes pediátricos con NF1, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron creatinfosfoquinasa en sangre elevada (59 %), diarrea (53 %), dermatitis acneiforme (43 %), dolor musculoesquelético (41 %), dolor abdominal (40 %), vómitos (40 %) y cefalea (36 %). Se notificó la siguiente reacción adversa grave: dolor musculoesquelético (1,7 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de mirdametinib se ha determinado tras la evaluación de una población de seguridad combinada de 75 pacientes adultos y 58 pacientes pediátricos a los que se les administró una dosis de 2 mg/m² dos veces al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días. Este grupo de pacientes estaba formado por 114 pacientes (58 adultos, 56 pediátricos) en el estudio ReNeu (el conjunto de datos esencial) y 19 pacientes (17 adultos, 2 pediátricos) en el estudio NF-106.

En el grupo de pacientes adultos (N = 75), la mediana de la duración total del tratamiento con mirdametinib fue de 18,7 meses (intervalo: 0,4 a 45,6 meses).

En el grupo de pacientes pediátricos (N = 58, incluidos 32 pacientes de ≥ 2 a 11 años), la mediana de la duración total del tratamiento con mirdametinib fue de 21,9 meses (intervalo: 1,6 a 40,1 meses).

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas identificadas en la población de seguridad.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se presentan por orden decreciente de frecuencia y, a continuación, por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N = 58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Frecuentes (3 %)	-	Muy frecuentes (33 %)	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes (16 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (36 %)	Frecuentes (2 %)
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuentes (9 %)	-	Frecuentes (7 %)	-
	Oclusión venosa retiniana	Frecuentes (3 %)	Frecuentes (1 %)	-	-

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N =58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
	Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)	Frecuentes (1 %)	-	-	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (55 %)	-	Muy frecuentes (53 %)	Frecuentes (5 %)
	Náuseas	Muy frecuentes (55 %)	-	Muy frecuentes (29 %)	-
	Vómitos	Muy frecuentes (37 %)	-	Muy frecuentes (40 %)	-
	Dolor abdominal ^a	Muy frecuentes (20 %)	Frecuentes (4 %)	Muy frecuentes (40 %)	Frecuentes (3 %)
	Estreñimiento	Muy frecuentes (19 %)	-	Muy frecuentes (10 %)	-
	Boca seca	Frecuentes (7 %)	-	-	-
	Estomatitis ^b	Frecuentes (5 %)	-	Muy Frecuentes (19 %)	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme	Muy frecuentes (83 %)	Frecuentes (7 %)	Muy frecuentes (43 %)	Frecuentes (2 %)
	Erupción ^c	Muy frecuentes (17 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (33 %)	Frecuentes (2 %)
	Piel seca	Muy frecuentes (13 %)	-	Muy frecuentes (17 %)	-
	Alopecia	Muy frecuentes (12 %)	-	Muy frecuentes (14 %)	-
	Prurito	Muy frecuentes (13 %)	-	Muy frecuentes (12 %)	-
	Eczema	Frecuentes (3 %)	-	Muy frecuentes (14 %)	-
	Cambios de color del pelo	Frecuentes (1 %)	-	Muy frecuentes (12 %)	-
	Textura anormal del pelo	Frecuentes (1 %)	-	Frecuentes (5 %)	-

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N =58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^d	Muy frecuentes (41 %)	Frecuentes (7 %)	Muy frecuentes (41 %)	Frecuentes (2 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (36%)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (12 %)	-
	Edema periférico ^e	Muy frecuentes (12 %)	-	Frecuentes (5 %)	-
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Muy frecuentes (47 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (59 %)	Frecuentes (5 %)
	AST elevada	Muy frecuentes (16 %)	-	Frecuentes (9 %)	-
	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Muy frecuentes (14%)	-	Muy frecuentes (24 %)	-
	Fracción de eyección disminuida	Muy frecuentes (12 %)	-	Muy frecuentes (26 %)	Frecuentes (2 %)
	Recuento de neutrófilos disminuido	Frecuentes (8 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (30 %)	Muy frecuentes (11 %)
	Recuento de leucocitos disminuido	Frecuentes (7 %)	-	Muy frecuentes (39 %)	-
	ALT elevada	Frecuentes (7 %)	-	Muy frecuentes (21 %)	-

^a El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen.

^b La estomatitis incluye estomatitis, ulceración de la boca y úlcera aftosa.

^c La erupción incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pustular, erupción eritematosa, erupción papular, erupción exfoliativa, pápula, erupción macular y erupción prurítica.

^d El dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artralgia, dolor óseo.

^e El edema periférico incluye edema periférico, hinchazón periférico.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad ocular

En el estudio ReNeu, se observó oclusión venosa retiniana (OVR) en el 3 % de los pacientes adultos, incluida OVR de grado 3 en el 1,7 % de los pacientes, lo que provocó la suspensión definitiva del tratamiento. Se produjo desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) asintomático de grado 1 en el 1,7 % de los pacientes, que se trató sin modificar la dosis. El 12 % de los pacientes adultos presentaron visión borrosa. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de toxicidad ocular en adultos fue de 147 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 267 días. En estos adultos, el 38 % de los pacientes notificaron la resolución de la toxicidad ocular, mientras que el 25 % notificaron la resolución de los acontecimientos con secuelas.

El 7 % de los pacientes pediátricos presentaron visión borrosa. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de visión borrosa en pacientes pediátricos fue de 161 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 29 días. Todos los pacientes pediátricos notificaron la resolución de los acontecimientos de visión borrosa (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida

En el estudio ReNeu, se notificó FEVI disminuida y asintomática en el 16 % de los adultos. De estos pacientes, solo uno notificó una FEVI <50 %, lo que provocó la interrupción del tratamiento seguida de una recuperación de los valores normales. De los pacientes adultos restantes con una FEVI disminuida, cinco requirieron una interrupción de la dosis y uno una reducción de la misma. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de FEVI disminuida en adultos fue de 70 días. La FEVI disminuida se resolvió en el 89 % de los pacientes adultos.

En el estudio ReNeu, se notificó FEVI disminuida y asintomática en el 27 % de los pacientes pediátricos. De estos pacientes, uno notificó una FEVI <50 %, que volvió a los valores normales sin necesidad de modificar la dosis. Un paciente presentó FEVI disminuida de grado 3 que se resolvió sin necesidad de modificar la dosis, mientras que otro paciente con FEVI disminuida de grado 2 requirió la interrupción de la dosis. Los acontecimientos de FEVI disminuida de los 12 pacientes restantes fueron de grado 2 y no se tomó ninguna medida en relación con el tratamiento del estudio en respuesta a ninguno de estos acontecimientos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de FEVI disminuida en los pacientes pediátricos fue de 132 días. La FEVI disminuida se resolvió en el 67 % de los pacientes pediátricos (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Toxicidad cutánea

En el estudio ReNeu, se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes en el 90 % de los pacientes adultos. Se produjo dermatitis acneiforme de grado 3 y otras erupciones en el 9 % y el 1,7 % de los pacientes adultos, respectivamente. Las erupciones provocaron la interrupción del tratamiento en el 10 % de los adultos y la reducción de la dosis en el 10 % de los adultos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de erupciones fue de 9 días en los pacientes adultos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 115 días. En estos pacientes adultos, 33 (64 %) notificaron la resolución de las erupciones, 3 (6 %) notificaron la resolución con secuelas y 8 (15 %) notificaron que las erupciones se estaban resolviendo.

En el estudio ReNeu, se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes en el 70 % de los pacientes pediátricos. Se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes de grado 3 en el 1,8 % y el 1,8 %, respectivamente. Las erupciones provocaron la interrupción del tratamiento en el 4 % de los pacientes pediátricos y la reducción de la dosis en el 4 % de los pacientes pediátricos. La dermatitis acneiforme se produjo con mayor frecuencia en los pacientes de 12 a 17 años, mientras que las otras erupciones se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes de 2 a 11 años. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de las erupciones en los pacientes pediátricos fue de 15 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 155 días. En estos pacientes pediátricos, 27 (69 %) notificaron la resolución de las erupciones y 3 (8 %) notificaron que las erupciones se estaban resolviendo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Dolor musculoesquelético

En el estudio ReNeu, el 41 % de los pacientes adultos y el 41 % de los pacientes pediátricos notificaron dolor musculoesquelético (incluido dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artralgia y dolor óseo). Los medicamentos concomitantes utilizados para tratar el dolor musculoesquelético incluían fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos no opioides y glucocorticoides. Tratar el dolor musculoesquelético según esté clínicamente indicado.

AST y ALT elevadas

En el estudio ReNeu, se observaron alteraciones analíticas de ALT elevada en el 9 % de los pacientes adultos y en el 21 % de los pacientes pediátricos. Se observaron alteraciones analíticas de AST elevada en el 18 % de los pacientes adultos y en el 9 % de los pacientes pediátricos. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada y no se notificaron acontecimientos de grado 3. Los aumentos de ALT y AST no dieron lugar a interrupciones, reducciones de dosis ni suspensiones definitivas del tratamiento. Controlar y tratar los aumentos de ALT y AST según esté clínicamente indicado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de reacciones adversas y recibir tratamiento de apoyo con la monitorización adecuada según sea necesario. La diálisis es ineficaz en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), código ATC: L01EE05

Mecanismo de acción

Mirdametinib es un inhibidor selectivo y no competitivo de las proteínas cinasas activadas por mitógenos 1 y 2 (MEK1/2). Mirdametinib bloquea la actividad de MEK y la vía del sarcoma de rata (RAS)/fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF)/MEK. Por tanto, la inhibición de MEK bloquea la proliferación y la supervivencia de las células tumorales en las que está activada la vía RAF/MEK/de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK).

Eficacia clínica

La eficacia de mirdametinib se evaluó en 114 pacientes en ReNeu, un estudio de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo grupo llevado a cabo en pacientes ≥ 2 años con NP sintomáticos e inoperables con NF1 que causan morbilidad significativa. Un NP inoperable se definió como un NP que no puede extirparse quirúrgicamente por completo sin riesgo de morbilidad sustancial debido a: atrapamiento o proximidad a estructuras vitales, invasividad o alta vascularidad del NP. Los pacientes recibieron Ezmekly 2 mg/m² por vía oral dos veces al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Un total de 58 pacientes adultos recibieron Ezmekly. La mediana de edad era de 34,5 años (intervalo: 18 a 69 años); el 85 % eran de raza blanca, el 64 % eran mujeres y el 3,4 % tenían más de 65 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes (53 %) tenían un NP progresivo en el momento de entrar en el estudio, el 48 % tenían un tumor en la cabeza y el cuello, y el 69 % se habían sometido a una cirugía previa. Todos los pacientes presentaban afectaciones significativas. Las afectaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor (90 %), desfiguración o deformidad importante (52 %) y disfunción motora (40 %).

Un total de 56 pacientes pediátricos recibieron Ezmekly; el 57 % tenían entre 2 y 11 años y el 43 % entre 12 y 17 años. La mediana de edad fue de 10,0 años (intervalo: 2 a 17 años); el 66 % eran de raza blanca y el 54 % eran mujeres. La mitad de los participantes (50 %) tenían un tumor en la cabeza y el cuello, la mayoría de los participantes tenían un NP progresivo al entrar en el estudio (63 %) y el 36 % se habían sometido a una cirugía previa. La mayoría de los pacientes (96 %) presentaban afecciones importantes. Las afectaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor (70 %), desfiguración o deformidad importante (50 %) y disfunción motora (27 %).

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (desaparición del NP diana) o respuesta parcial confirmada (reducción ≥ 20 % del volumen del NP confirmada en evaluaciones tumorales consecutivas realizadas aproximadamente cada cuatro ciclos en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos). El estado de respuesta tumoral se evaluó según una revisión central independiente enmascarada (RCIE) realizada aproximadamente cada cuatro ciclos utilizando un análisis volumétrico de resonancia magnética (RM). La tasa de respuesta objetiva se evaluó de conformidad con los criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis (REiNS) mediante dos evaluaciones consecutivas de respuesta parcial o respuesta completa de una RCIE en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos.

Un objetivo de eficacia secundario fue determinar la duración de la respuesta de los pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva confirmada.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta fue de 7,8 meses (intervalo: 4,0 meses a 19,0 meses) para la cohorte de adultos y de 7,9 meses (intervalo: 4,1 meses a 18,8 meses) para la cohorte pediátrica. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en ninguna de las cohortes.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el estudio ReNeu

	Población adulta (N = 58)	Población pediátrica (N = 56)
Tasa de respuesta objetiva confirmada para REiNS según la RCIE^{a, b}, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
IC del 95% ^c	(29; 55)	(38; 65)
Respuesta completa confirmada, n (%)	0	0
Respuesta parcial confirmada, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Duración de la respuesta		
DR ≥ 12 meses ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DR ≥ 24 meses ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RCIE = revisión central independiente enmascarada; REiNS = Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis; DR = duración de la respuesta.

^a La respuesta objetiva confirmada se definió como dos evaluaciones consecutivas de respuesta parcial o respuesta completa evaluadas por una RCIE en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos.

^b Los pacientes que no tuvieron una RM posbasal o una respuesta objetiva no confirmada fueron tratados como no respondedores.

^c Obtenido mediante el método de Clopper-Pearson.

^d La duración de la respuesta (fecha de corte de los datos, junio de 2024) se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos en uno o más grupos de la población pediátrica. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de mirdametinib en sujetos sanos, pacientes con NP-NF1 y pacientes con cáncer avanzado.

Absorción

Después de múltiples dosis orales de 2 mg/m² dos veces al día, la media geométrica [porcentaje de coeficiente de variación geométrico (CV)] de la C_{máx} y el AUC_{último} en participantes adultos con NP-NF1 fue de 188 (52 %) ng/ml y 431 (43 %) ng × h/ml, respectivamente. Tras la dosis oral, mirdametinib produjo concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (T_{máx}) aproximadamente una hora después de la dosis.

Efecto de los alimentos

En sujetos adultos sanos con una dosis única de 20 mg, la administración conjunta de mirdametinib con una comida rica en grasas y calorías dio lugar a una C_{máx} un 43 % inferior, mientras que el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) no se modificó significativamente (el AUC_{inf} disminuyó un 7 %). El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{máx}) se retrasó aproximadamente 3 horas. El efecto sobre la C_{máx} no se considera clínicamente relevante debido a la ausencia de efecto sobre la exposición global.

Distribución

Tras una dosis oral única de 4 mg de [¹⁴C]mirdametinib en sujetos sanos, el volumen aparente medio de distribución de mirdametinib fue de 255 l. La unión a proteínas plasmáticas humanas es >99 %. Mirdametinib se une principalmente a la albúmina sérica humana (>99 %). La unión a la glicoproteína ácida α1 (GAA) osciló entre el 17,2 % y el 54,3 %. La relación sangre-plasma para mirdametinib es de 0,61.

Biotransformación

Mirdametinib se metaboliza en gran medida por glucuronidación, hidrólisis y oxidación a través de las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) y carboxilesterasas (CES), dando lugar a M22 (un metabolito O-glucurónido secundario) y M15 (un metabolito ácido carboxílico), respectivamente. Menos del 10 % se excreta inalterado.

Interacciones

Efecto de mirdametinib sobre las enzimas CYP450

In vitro, mirdametinib, M15 y M22 no son inhibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4. Mirdametinib y M22 no inhiben CYP2C8 ni CYP2C9. M15 es un inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inhibición a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, mirdametinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19. Mirdametinib es un inductor de CYP3A4 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inducción de CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de mirdametinib sobre la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

In vitro, mirdametinib no es un inhibidor de las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGT2B15 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, M15 no fue un inhibidor de las isoformas UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ni UGT2B17. M15 es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A9 y UGT2B7 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inhibición a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de mirdametinib sobre los transportadores de fármacos

In vitro, mirdametinib y M15 no inhiben la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), la glicoproteína P (P-gp) ni los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

In vitro, M22 no inhibe los transportadores P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K. Según los estudios *in vitro*, M22 inhibe BCRP, OATP1B1 y OATP2B1; sin embargo, no se puede establecer la relevancia clínica de estos efectos debido a las incertidumbres en la medición de las concentraciones plasmáticas máximas de M22 y su unión a las proteínas plasmáticas.

Según los estudios *in vitro*, mirdametinib es un sustrato para los transportadores BCRP y P-gp y M15 es un sustrato para BCRP, pero es poco probable que sean clínicamente relevantes.

Eliminación

En sujetos adultos sanos, tras una dosis única de 4 mg de mirdametinib radiomarcado, el 68 % de la dosis se recuperó en la orina (0,7 % inalterado), mientras que el 27 % se recuperó en las heces (8,7 % inalterado en la orina y las heces). La semivida terminal media es de 28 horas. El aclaramiento sistémico aparente (CL/F) es de 6,34 l/h.

Linealidad

La exposición a mirdametinib, medida por la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} , aumentó en general de forma proporcional a la dosis desde 1 mg 1 vez al día/2 veces al día hasta 30 mg 2 veces al día. Se determinó una relación lineal entre la dosis y la exposición mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en el intervalo de dosis de 1 mg a 20 mg de mirdametinib 2 veces al día. La relación de acumulación media osciló entre 1,1 y 1,9 en los diferentes niveles de dosis de 1 a 30 mg.

Las concentraciones en estado estacionario en pacientes con NP-NF1 se alcanzan de media aproximadamente 6 días después de repetir la administración.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (de 2 a 86 años), el sexo y la raza (72 % blancos, 11 % negros o afroamericanos y 12 % asiáticos) no influyen significativamente en la farmacocinética de mirdametinib.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ERT).

En los estudios clínicos de mirdametinib participaron pacientes con un aclaramiento de creatinina indicativo de insuficiencia renal leve o moderada. Los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la insuficiencia renal leve o moderada (estimada por el aclaramiento de creatinina) no afecta a la exposición de mirdametinib.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve no indican efectos significativos sobre la exposición.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético en niños es similar al de los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Mirdametinib no fue genotóxico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) ni en un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro*, pero fue equívoco en el estudio de micronúcleos *in vivo* y en el estudio de aberraciones cromosómicas *in vivo* en ratas. No pudo excluirse un riesgo de genotoxicidad para los seres humanos al intervalo de exposición clínica.

Mirdametinib no fue carcinogénico en ratones transgénicos a una dosis de 5 mg/kg/día (3 veces la exposición en humanos). Dado que no pudo excluirse un riesgo de genotoxicidad para los seres humanos a la exposición clínica y que el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años se realiza a exposiciones inferiores a la exposición clínica, no pudo excluirse un riesgo de carcinogenicidad.

Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de toxicidad oral a dosis repetidas realizados durante un máximo de 3 meses en ratas y perros, las principales toxicidades debidas a la inhibición de MEK se produjeron en la piel y el tracto gastrointestinal a dosis inferiores a la exposición en humanos. En el estudio de 3 meses de duración con mirdametinib en ratas, a dosis aproximadamente equivalentes a la exposición en humanos, las ratas mostraron displasia en el cartílago de crecimiento epifisario femoral, hipocelularidad metafisaria de la médula ósea de los huesos largos y engrosamiento metafisario de las trabéculas óseas de los huesos largos. Las ratas macho fueron más sensibles a estos efectos. Estos efectos óseos no se observaron en otras especies (perros, monos o ratones). No se evaluó la reversibilidad de la displasia en el cartílago de crecimiento epifisario. En ratas, se observó mineralización sistémica y hallazgos oculares (opacidades corneales y atrofia o adelgazamiento del epitelio corneal) en estudios de toxicidad a dosis repetidas a dosis inferiores a la exposición en humanos. Se observaron aumentos de las enzimas hepáticas (ratas) y necrosis hepatocelular (ratas, ratones y perros) a exposiciones similares a la exposición clínica. En un estudio de 2 semanas de duración en monos cinomolgos, se observó toxicidad en la vesícula biliar a exposiciones >2,5 veces la exposición en humanos.

En el estudio de 3 meses de duración, se observaron efectos en el SNC de los perros a exposiciones aproximadamente 1,5 veces la exposición en humanos; estos efectos en los perros, incluidos problemas de equilibrio y temblores, fueron reversibles y no hubo ninguna correlación microscópica.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra, mirdametinib a una dosis de hasta 1,0 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición en humanos con la dosis recomendada en función del AUC) no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad en ambos sexos. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses de duración en ratas, mirdametinib causó una disminución del peso de los ovarios y un aumento de los quistes foliculares asociados a una disminución del número de cuerpos lúteos a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (0,5 veces la exposición en humanos), así como hipocelularidad testicular y disminución del peso de los epidídimos a 1 mg/kg/día (2,1 veces la exposición en humanos).

En estudios preliminares de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas, la dosis oral de mirdametinib indujo pérdida posimplantación (reabsorciones tempranas y tardías) y disminución del peso corporal del feto a exposiciones inferiores a las exposiciones en humanos con la dosis recomendada. En el estudio preliminar en ratas, un solo feto presentó malformaciones de las

extremidades a dosis 3,6 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. Con mirdametinib no se realizaron estudios definitivos de desarrollo embrionario fetal ni de desarrollo prenatal y posnatal.

Fototoxicidad

Mirdametinib fue equívoco en un ensayo *in vitro* de fototoxicidad en fibroblastos de ratón a concentraciones significativamente superiores a las exposiciones clínicas y no se almacenó en la piel ni en los ojos de las ratas, lo que indica que existe un riesgo bajo de fototoxicidad en aquellos pacientes que toman mirdametinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina (E 460)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Estearato de magnesio (E 572)

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E 441)
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Azul brillante (E 133)

Tinta de impresión

Hidróxido de potasio (E 525)
Propilenglicol (E 1520)
Agua purificada
Goma laca (E 904)
Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de seguridad para niños y precinto de inducción de lámina de aluminio.

Las cápsulas duras de 1 mg se suministran en una caja que contiene un frasco de 42 cápsulas.

Las cápsulas duras de 2 mg se suministran en una caja que contiene un frasco de 42 u 84 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 de julio de 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de mirdametinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

Comprimidos dispersables ovalados, de color blanco a blanquecino (de aproximadamente 6 mm x 9 mm) y con la letra «S» grabada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ezmekly en monoterapia está indicado para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ezmekly debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con tumores relacionados con NF1.

Posología

La dosis recomendada de Ezmekly es de 2 mg/m² de superficie corporal (SC), dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días. La dosis máxima es de 4 mg dos veces al día (ver Tabla 1).

Ezmekly también está disponible en forma de cápsulas duras. Se recomienda utilizar los comprimidos dispersables en pacientes de 2 a <6 años y en adultos que no puedan tragar las cápsulas enteras. No se ha establecido la dosis recomendada para los pacientes con una SC inferior a 0,40 m².

Tabla 1: Dosis recomendada en función de la superficie corporal

Superficie corporal (SC)	Dosis recomendada
0,40 a 0,69 m ²	1 mg dos veces al día
0,70 a 1,04 m ²	2 mg dos veces al día
1,05 a 1,49 m ²	3 mg dos veces al día
≥1,50 m ²	4 mg dos veces al día

Duración del tratamiento

El tratamiento con Ezmekly debe continuar hasta la progresión de los NP o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Ezmekly, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si se producen vómitos después de la administración de Ezmekly, no se debe tomar una dosis adicional. El paciente debe continuar con la siguiente dosis programada. Tratar los episodios de vómitos según esté indicado clínicamente, incluido el uso de antieméticos.

Ajuste de la dosis

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis o la suspensión definitiva de Ezmekly en función de la seguridad y tolerabilidad individual (ver las secciones 4.4 y 4.8). Las reducciones de dosis recomendadas se indican en la Tabla 2. Suspender de forma definitiva el tratamiento en aquellos pacientes que no consigan tolerar Ezmekly después de una reducción de la dosis.

Tabla 2: Reducciones de la dosis recomendadas

Superficie corporal (SC)	Dosis reducida	
	Por la mañana	Por la noche
0,40 a 0,69 m ²	1 mg una vez al día	
0,70 a 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 a 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥1,50 m ²	3 mg	3 mg

El manejo clínico de los pacientes en caso de aparición de reacciones adversas asociadas a este medicamento se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa^a	Modificación de la dosis recomendada para Ezmekly
Toxicidad ocular (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Grado ≤ 2	Continuar el tratamiento. Considerar hacer exploraciones oftalmológicas cada 2 a 4 semanas hasta la mejoría.
Grado ≥ 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Si la recuperación se produce en ≤ 14 días, reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2). Si la recuperación se produce en >14 días, considerar la interrupción del tratamiento.
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) asintomático de cualquier grado	Continuar el tratamiento. Se debe realizar una exploración oftalmológica cada 3 semanas hasta su resolución.
DEPR sintomático	Interrumpir el tratamiento hasta su resolución. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Oclusión venosa retiniana (OVR)	Interrumpir el tratamiento de forma definitiva.
Fracción de expulsión del ventrículo Izquierdo (FEVI) disminuida (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Disminución absoluta y asintomática de la FEVI inferior al 20 % y superior al límite inferior de la normalidad	Continuar el tratamiento.
Disminución absoluta y asintomática de la FEVI igual o superior al 10 % con respecto al valor inicial e inferior al límite inferior de la normalidad	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Para cualquier disminución absoluta de la FEVI igual o superior al 20 % con respecto al valor inicial	Interrumpir el tratamiento de forma definitiva.
Toxicidad cutánea (ver las secciones 4.4 y 4.8)	
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme de grado 1 o 2	Continuar el tratamiento.
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme intolerable de grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Dermatitis acneiforme o erupción no acneiforme de grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	
Intolerables de grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2).
Grado 4	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría. Reanudar a una dosis reducida (ver Tabla 2). Considerar la interrupción del tratamiento.

^a Conforme a la versión 5.0 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes que tienen 65 años o más. Los datos clínicos en pacientes de 65 años o más son limitados (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada según el análisis farmacocinético poblacional. Ezmekly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} \geq 15$ a <30 ml/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), por lo que no se puede hacer ninguna recomendación posológica (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $>\text{LSN}$ a 1,5 veces el LSN o bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ y AST $>\text{LSN}$), según un análisis farmacocinético poblacional. Ezmekly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezmekly en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ezmekly se administra por vía oral.

Los comprimidos dispersables se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos dispersables de Ezmekly pueden ingerirse enteros o, si no es posible, pueden dispersarse en agua con un vaso dosificador antes de la administración oral. La suspensión oral de Ezmekly también puede administrarse con una sonda de alimentación enteral. Para consultar las instrucciones de preparación y administración de la suspensión oral, ver sección 6.6.

Ezmekly también está disponible en forma de cápsulas. Se recomienda utilizar los comprimidos dispersables en pacientes de 2 a <6 años y en adultos que no puedan tragar las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad ocular

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición de cualquier alteración visual nueva. En los estudios clínicos se notificaron con frecuencia oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) en pacientes adultos que recibieron Ezmekly (ver sección 4.8).

En los niños, adolescentes y adultos se debe hacer una evaluación oftalmológica exhaustiva antes del inicio del tratamiento, a intervalos regulares durante el tratamiento y en cualquier momento en que el paciente notifique cambios visuales nuevos o que empeoren como, por ejemplo, visión borrosa. En caso de reacciones adversas oculares, se debe interrumpir el tratamiento con mirdametinib y, a continuación, reducir la dosis o suspender el tratamiento de forma definitiva en función de la gravedad de la reacción adversa. Si se diagnostica OVRO, se debe suspender el tratamiento con mirdametinib de forma definitiva. Si se diagnostica DEPR sintomática, se debe interrumpir el tratamiento con mirdametinib hasta su resolución y reducir la dosis cuando se reanude el tratamiento. En los pacientes diagnosticados de DEPR sin reducción de la agudeza visual, se puede continuar el tratamiento; sin embargo, se debe hacer una evaluación oftalmológica cada 3 semanas hasta su resolución (ver sección 4.2).

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida

Se produjo una disminución asintomática de la FEVI ≥ 10 % con respecto al valor inicial en el 16 % de los pacientes adultos y en el 27 % de los pacientes pediátricos del estudio ReNeu. Todos los casos de FEVI disminuida en pacientes adultos o pediátricos en los estudios clínicos fueron asintomáticos (ver sección 4.8).

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de FEVI disminuida o con una fracción de eyección basal por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) institucional. La FEVI se debe evaluar con un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento para establecer los valores basales, cada 3 meses durante el primer año y, posteriormente, según indicación clínica. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben tener una fracción de eyección superior al LIN institucional.

La FEVI disminuida se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Toxicidad cutánea

En el estudio ReNeu se han notificado reacciones adversas cutáneas, incluidas erupción (dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes), piel seca, prurito, eczema y cambios en el pelo (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben poner en contacto con su médico o enfermero si experimentan alguna reacción cutánea. Ante los primeros signos de toxicidad cutánea, se debe iniciar un tratamiento sintomático como, por ejemplo, el uso de cremas emolientes. Se debe interrumpir, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con mirdametinib en función de la gravedad de la reacción adversa (ver sección 4.2).

Riesgo de carcinogenicidad

No pudo excluirse un posible riesgo de carcinogenicidad en humanos al intervalo de exposición clínica (ver sección 5.3).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda el uso de mirdametinib en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe indicar tanto a los hombres como a las mujeres (con capacidad de procrear) que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones (ver sección 5.2).

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de mirdametinib

Los estudios *in vitro* demostraron que mirdametinib es metabolizado por múltiples enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) y carboxilesterasas (CES). No se han realizado estudios clínicos que evalúen el efecto de un potente inductor e inhibidor de estas enzimas. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice mirdametinib junto con otros medicamentos que se sabe que inducen o inhiben estas enzimas: probenecid, diclofenaco (inhibidores de UGT), rifampicina (inductor de UGT) (ver sección 5.2).

Efectos de mirdametinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Anticonceptivos hormonales

No se ha evaluado el efecto de mirdametinib sobre la exposición de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe recomendar el uso de un método de barrera adicional a las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica (ver sección 4.6).

Efectos de los fármacos reductores del ácido gástrico sobre mirdametinib

No se espera que la combinación de mirdametinib con inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o antagonistas de los receptores H_2 sea clínicamente significativa, ya que mirdametinib no presenta una disolución dependiente del pH. Ezmekly se puede utilizar concomitantemente con fármacos modificadores del pH gástrico (es decir, antagonistas de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones) sin restricciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que Ezmekly puede causar daño fetal y que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Ezmekly. Se recomienda hacer una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Se debe aconsejar tanto a las mujeres como a los hombres (con capacidad de procrear) que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses y 3 meses, respectivamente, después de la última dosis. No se ha evaluado el efecto de mirdametinib sobre la exposición de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, por lo que se debe recomendar a las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Embarazo

Los datos relativos al uso de mirdametinib en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar Ezmekly durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si una paciente o la pareja de un paciente que recibe Ezmekly se queda embarazada, debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si mirdametinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes, por lo que debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ezmekly y no se debe reanudar hasta 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

Según los hallazgos en animales, Ezmekly puede afectar a la fertilidad en machos y hembras con capacidad de procrear. Se desconoce la reversibilidad de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos en animales (ver sección 5.3). No hay datos relativos al efecto de mirdametinib sobre la fertilidad humana. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ezmekly sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se han notificado casos de fatiga y visión borrosa durante el tratamiento con mirdametinib (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el grupo de pacientes adultos con NF1, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron dermatitis acneiforme (83 %), diarrea (55 %), náuseas (55 %), creatinfosfoquinasa en sangre elevada (47 %), dolor musculoesquelético (41 %), vómitos (37 %) y fatiga (36 %). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en >1 paciente adulto fueron dermatitis acneiforme, diarrea, náuseas, erupción y vómitos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas graves: dolor abdominal (3 %), dolor musculoesquelético (1,3 %) y oclusión venosa retiniana (1,3 %).

En el grupo de pacientes pediátricos con NF1, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron creatinfosfoquinasa en sangre elevada (59 %), diarrea (53 %), dermatitis acneiforme (43 %), dolor musculoesquelético (41 %), dolor abdominal (40 %), vómitos (40 %) y cefalea (36 %). Se notificó la siguiente reacción adversa grave: dolor musculoesquelético (1,7 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de mirdametinib se ha determinado tras la evaluación de una población de seguridad combinada de 75 pacientes adultos y 58 pacientes pediátricos a los que se les administró una dosis de 2 mg/m² dos veces al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días. Este grupo de pacientes estaba formado por 114 pacientes (58 adultos, 56 pediátricos) en el estudio ReNeu (el conjunto de datos esencial) y 19 pacientes (17 adultos, 2 pediátricos) en el estudio NF-106.

En el grupo de pacientes adultos (N = 75), la mediana de la duración total del tratamiento con mirdametinib fue de 18,7 meses (intervalo: 0,4 a 45,6 meses).

En el grupo de pacientes pediátricos (N = 58, incluidos 32 pacientes de ≥ 2 a 11 años), la mediana de la duración total del tratamiento con mirdametinib fue de 21,9 meses (intervalo: 1,6 a 40,1 meses).

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas identificadas en la población de seguridad.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se presentan por orden decreciente de frecuencia y, a continuación, por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N = 58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Frecuentes (3 %)	-	Muy frecuentes (33 %)	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes (16 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (36 %)	Frecuentes (2 %)
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuentes (9 %)	-	Frecuentes (7 %)	-

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N =58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
	Oclusión venosa retiniana	Frecuentes (3 %)	Frecuentes (1 %)	-	-
	Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)	Frecuentes (1 %)	-	-	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (55 %)	-	Muy frecuentes (53 %)	Frecuentes (5 %)
	Náuseas	Muy frecuentes (55 %)	-	Muy frecuentes (29 %)	-
	Vómitos	Muy frecuentes (37 %)	-	Muy frecuentes (40 %)	-
	Dolor abdominal ^a	Muy frecuentes (20 %)	Frecuentes (4 %)	Muy frecuentes (40 %)	Frecuentes (3 %)
	Estreñimiento	Muy frecuentes (19 %)	-	Muy frecuentes (10 %)	-
	Boca seca	Frecuentes (7 %)	-	-	-
	Estomatitis ^b	Frecuentes (5 %)	-	Muy Frecuentes (19 %)	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme	Muy frecuentes (83 %)	Frecuentes (7 %)	Muy frecuentes (43 %)	Frecuentes (2 %)
	Erupción ^c	Muy frecuentes (17 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (33 %)	Frecuentes (2 %)
	Piel seca	Muy frecuentes (13 %)	-	Muy frecuentes (17 %)	-
	Alopecia	Muy frecuentes (12 %)	-	Muy frecuentes (14 %)	-
	Prurito	Muy frecuentes (13 %)	-	Muy frecuentes (12 %)	-
	Eczema	Frecuentes (3 %)	-	Muy frecuentes (14 %)	-
	Cambios de color del pelo	Frecuentes (1 %)	-	Muy frecuentes (12 %)	-

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Grupo de pacientes adultos (N = 75)		Grupo de pacientes pediátricos (N =58)	
		Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior	Frecuencia global (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3 o superior
	Textura anormal del pelo	Frecuentes (1 %)	-	Frecuentes (5 %)	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^d	Muy frecuentes (41 %)	Frecuentes (7 %)	Muy frecuentes (41 %)	Frecuentes (2 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (36%)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (12 %)	-
	Edema periférico ^e	Muy frecuentes (12 %)	-	Frecuentes (5 %)	-
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinas a en sangre elevada	Muy frecuentes (47 %)	Frecuentes (3 %)	Muy frecuentes (59 %)	Frecuentes (5 %)
	AST elevada	Muy frecuentes (16 %)	-	Frecuentes (9 %)	-
	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Muy frecuentes (14%)	-	Muy frecuentes (24 %)	-
	Fracción de eyección disminuida	Muy frecuentes (12 %)	-	Muy frecuentes (26 %)	Frecuentes (2 %)
	Recuento de neutrófilos disminuido	Frecuentes (8 %)	Frecuentes (1 %)	Muy frecuentes (30 %)	Muy frecuentes (11 %)
	Recuento de leucocitos disminuido	Frecuentes (7 %)	-	Muy frecuentes (39 %)	-
	ALT elevada	Frecuentes (7 %)	-	Muy frecuentes (21 %)	-

^a El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen.

^b La estomatitis incluye estomatitis, ulceración de la boca y úlcera aftosa.

^c La erupción incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pustular, erupción eritematosa, erupción papular, erupción exfoliativa, pápula, erupción macular y erupción prurítica.

^d El dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artralgia, dolor óseo.

^e El edema periférico incluye edema periférico, hinchazón periférico.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad ocular

En el estudio ReNeu, se observó oclusión venosa retiniana (OVR) en el 3 % de los pacientes adultos, incluida OVR de grado 3 en el 1,7 % de los pacientes, lo que provocó la suspensión definitiva del tratamiento. Se produjo desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) asintomático de grado 1 en el 1,7 % de los pacientes, que se trató sin modificar la dosis. El 12 % de los pacientes adultos presentaron visión borrosa. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de

toxicidad ocular en adultos fue de 147 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 267 días. En estos adultos, el 38 % de los pacientes notificaron la resolución de la toxicidad ocular, mientras que el 25 % notificaron la resolución de los acontecimientos con secuelas.

El 7 % de los pacientes pediátricos presentaron visión borrosa. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de visión borrosa en pacientes pediátricos fue de 161 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 29 días. Todos los pacientes pediátricos notificaron la resolución de los acontecimientos de visión borrosa (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida

En el estudio ReNeu, se notificó FEVI disminuida y asintomática en el 16 % de los adultos. De estos pacientes, solo uno notificó una FEVI <50 %, lo que provocó la interrupción del tratamiento seguida de una recuperación de los valores normales. De los pacientes adultos restantes con una FEVI disminuida, cinco requirieron una interrupción de la dosis y uno una reducción de la misma. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de FEVI disminuida en adultos fue de 70 días. La FEVI disminuida se resolvió en el 89 % de los pacientes adultos.

En el estudio ReNeu, se notificó FEVI disminuida y asintomática en el 27 % de los pacientes pediátricos. De estos pacientes, uno notificó una FEVI <50 %, que volvió a los valores normales sin necesidad de modificar la dosis. Un paciente presentó FEVI disminuida de grado 3 que se resolvió sin necesidad de modificar la dosis, mientras que otro paciente con FEVI disminuida de grado 2 requirió la interrupción de la dosis. Los acontecimientos de FEVI disminuida de los 12 pacientes restantes fueron de grado 2 y no se tomó ninguna medida en relación con el tratamiento del estudio en respuesta a ninguno de estos acontecimientos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de FEVI disminuida en los pacientes pediátricos fue de 132 días. La FEVI disminuida se resolvió en el 67 % de los pacientes pediátricos (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Toxicidad cutánea

En el estudio ReNeu, se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes en el 90 % de los pacientes adultos. Se produjo dermatitis acneiforme de grado 3 y otras erupciones en el 9 % y el 1,7 % de los pacientes adultos, respectivamente. Las erupciones provocaron la interrupción del tratamiento en el 10 % de los adultos y la reducción de la dosis en el 10 % de los adultos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de erupciones fue de 9 días en los pacientes adultos. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 115 días. En estos pacientes adultos, 33 (64 %) notificaron la resolución de las erupciones, 3 (6 %) notificaron la resolución con secuelas y 8 (15 %) notificaron que las erupciones se estaban resolviendo.

En el estudio ReNeu, se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes en el 70 % de los pacientes pediátricos. Se produjo dermatitis acneiforme y erupciones no acneiformes de grado 3 en el 1,8 % y el 1,8 %, respectivamente. Las erupciones provocaron la interrupción del tratamiento en el 4 % de los pacientes pediátricos y la reducción de la dosis en el 4 % de los pacientes pediátricos. La dermatitis acneiforme se produjo con mayor frecuencia en los pacientes de 12 a 17 años, mientras que las otras erupciones se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes de 2 a 11 años. La mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de las erupciones en los pacientes pediátricos fue de 15 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 155 días. En estos pacientes pediátricos, 27 (69 %) notificaron la resolución de las erupciones y 3 (8 %) notificaron que las erupciones se estaban resolviendo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Dolor musculoesquelético

En el estudio ReNeu, el 41 % de los pacientes adultos y el 41 % de los pacientes pediátricos notificaron dolor musculoesquelético (incluido dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, artralgia y dolor óseo). Los medicamentos concomitantes utilizados para tratar el dolor musculoesquelético incluían fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos no opioides y glucocorticoides. Tratar el dolor musculoesquelético según esté clínicamente indicado.

AST y ALT elevadas

En el estudio ReNeu, se observaron alteraciones analíticas de ALT elevada en el 9 % de los pacientes adultos y en el 21 % de los pacientes pediátricos. Se observaron alteraciones analíticas de AST elevada en el 18 % de los pacientes adultos y en el 9 % de los pacientes pediátricos. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada y no se notificaron acontecimientos de grado 3. Los aumentos de ALT y AST no dieron lugar a interrupciones, reducciones de dosis ni suspensiones definitivas del tratamiento. Controlar y tratar los aumentos de ALT y AST según esté clínicamente indicado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de reacciones adversas y recibir tratamiento de apoyo con la monitorización adecuada según sea necesario. La diálisis es ineficaz en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), código ATC: L01EE05

Mecanismo de acción

Mirdametinib es un inhibidor selectivo y no competitivo de las proteínas cinasas activadas por mitógenos 1 y 2 (MEK1/2). Mirdametinib bloquea la actividad de MEK y la vía del sarcoma de rata (RAS)/fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF)/MEK. Por tanto, la inhibición de MEK bloquea la proliferación y la supervivencia de las células tumorales en las que está activada la vía RAF/MEK/de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK).

Eficacia clínica

La eficacia de mirdametinib se evaluó en 114 pacientes en ReNeu, un estudio de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo grupo llevado a cabo en pacientes ≥ 2 años con NP sintomáticos e inoperables con NF1 que causan morbilidad significativa. Un NP inoperable se definió como un NP que no puede extirparse quirúrgicamente por completo sin riesgo de morbilidad sustancial debido a: atrapamiento o proximidad a estructuras vitales, invasividad o alta vascularidad del NP. Los pacientes recibieron Ezmekly 2 mg/m² por vía oral dos veces al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Un total de 58 pacientes adultos recibieron Ezmekly. La mediana de edad era de 34,5 años (intervalo: 18 a 69 años); el 85 % eran de raza blanca, el 64 % eran mujeres y el 3,4 % tenían más de 65 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes (53 %) tenían un NP progresivo en el momento de entrar en el estudio, el 48 % tenían un tumor en la cabeza y el cuello, y el 69 % se habían sometido a una cirugía previa. Todos los pacientes presentaban afectaciones significativas. Las afectaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor (90 %), desfiguración o deformidad importante (52 %) y disfunción motora (40 %).

Un total de 56 pacientes adultos recibieron Ezmekly: el 57 % tenían entre 2 y 11 años y el 43 % entre 12 y 17 años. La mediana de edad fue de 10,0 años (intervalo: 2 a 17 años); el 66 % eran de raza blanca y el 54 % eran mujeres. La mitad de los participantes (50 %) tenían un tumor en la cabeza y el cuello, la mayoría de los participantes tenían un NP progresivo al entrar en el estudio (63 %) y el 36 % se habían sometido a una cirugía previa. La mayoría de los pacientes (96 %) presentaban afecciones importantes. Las afectaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor (70 %), desfiguración o deformidad importante (50 %) y disfunción motora (27 %).

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (desaparición del NP diana) o respuesta parcial confirmada (reducción ≥ 20 % del volumen del NP confirmada en evaluaciones tumorales consecutivas realizadas aproximadamente cada cuatro ciclos en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos). El estado de respuesta tumoral se evaluó según una revisión central independiente enmascarada (RCIE) realizada aproximadamente cada cuatro ciclos utilizando un análisis volumétrico de resonancia magnética (RM). La tasa de respuesta objetiva se evaluó de conformidad con los criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis (REiNS) mediante dos evaluaciones consecutivas de respuesta parcial o respuesta completa de una RCIE en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos.

Un objetivo de eficacia secundario fue determinar la duración de la respuesta de los pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva confirmada.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta fue de 7,8 meses (intervalo: 4,0 meses a 19,0 meses) para la cohorte de adultos y de 7,9 meses (intervalo: 4,1 meses a 18,8 meses) para la cohorte pediátrica. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en ninguna de las cohortes.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el estudio ReNeu

	Población adulta (N = 58)	Población pediátrica (N = 56)
Tasa de respuesta objetiva confirmada para REiNS según la RCIE^{a, b}, n (%)	24 (41 %)	29 (52%)
IC del 95% ^c	(29; 55)	(38; 65)
Respuesta completa confirmada, n (%)	0	0
Respuesta parcial confirmada, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Duración de la respuesta		
DR ≥ 12 meses ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DR ≥ 24 meses ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RCIE = revisión central independiente enmascarada;

REiNS = Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis; DR = duración de la respuesta.

^a La respuesta objetiva confirmada se definió como dos evaluaciones consecutivas de respuesta parcial o respuesta completa evaluadas por una RCIE en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos.

^b Los pacientes que no tuvieron una RM posbasal o una respuesta objetiva no confirmada fueron tratados como no respondedores.

^c Obtenido mediante el método de Clopper-Pearson.

^d La duración de la respuesta (fecha de corte de los datos, junio de 2024) se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos en uno o más grupos de la población pediátrica. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de mirdametinib en sujetos sanos, pacientes con NP-NF1 y pacientes con cáncer avanzado.

Absorción

Después de múltiples dosis orales de 2 mg/m² dos veces al día, la media geométrica [porcentaje de coeficiente de variación geométrico (CV)] de la C_{máx} y el AUC_{último} en participantes adultos con NP-NF1 fue de 188 (52 %) ng/ml y 431 (43 %) ng × h/ml, respectivamente. Tras la dosis oral, mirdametinib produjo concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (T_{máx}) aproximadamente una hora después de la dosis.

Efecto de los alimentos

En sujetos adultos sanos con una dosis única de 20 mg, la administración conjunta de mirdametinib con una comida rica en grasas y calorías dio lugar a una C_{máx} un 43 % inferior, mientras que el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) no se modificó significativamente (el AUC_{inf} disminuyó un 7 %). El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{máx}) se retrasó aproximadamente 3 horas. El efecto sobre la C_{máx} no se considera clínicamente relevante debido a la ausencia de efecto sobre la exposición global.

Distribución

Tras una dosis oral única de 4 mg de [¹⁴C]mirdametinib en sujetos sanos, el volumen aparente medio de distribución de mirdametinib fue de 255 l. La unión a proteínas plasmáticas humanas es >99 %. Mirdametinib se une principalmente a la albúmina sérica humana (>99 %). La unión a la glicoproteína ácida α1 (GAA) osciló entre el 17,2 % y el 54,3 %. La relación sangre-plasma para mirdametinib es de 0,61.

Biotransformación

Mirdametinib se metaboliza en gran medida por glucuronidación, hidrólisis y oxidación a través de las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) y carboxilesterasas (CES), dando lugar a M22 (un metabolito O-glucurónido secundario) y M15 (un metabolito ácido carboxílico), respectivamente. Menos del 10 % se excreta inalterado.

Interacciones

Efecto de mirdametinib sobre las enzimas CYP450

In vitro, mirdametinib, M15 y M22 no son inhibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4. Mirdametinib y M22 no inhiben CYP2C8 ni CYP2C9. M15 es un inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inhibición a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, mirdametinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19. Mirdametinib es un inductor de CYP3A4 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inducción de CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de mirdametinib sobre la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

In vitro, mirdametinib no es un inhibidor de las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGT2B15 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, M15 no fue un inhibidor de las isoformas UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ni UGT2B17. M15 es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A9 y UGT2B7 *in vitro*; sin embargo, existe un bajo potencial de inhibición a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de mirdametinib sobre los transportadores de fármacos

In vitro, mirdametinib y M15 no inhiben la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), la glicoproteína P (P-gp) ni los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

In vitro, M22 no inhibe los transportadores P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K. Según los estudios *in vitro*, M22 inhibe BCRP, OATP1B1 y OATP2B1; sin embargo, no se puede establecer la relevancia clínica de estos efectos debido a las incertidumbres en la medición de las concentraciones plasmáticas máximas de M22 y su unión a las proteínas plasmáticas.

Según los estudios *in vitro*, mirdametinib es un sustrato para los transportadores BCRP y P-gp y M15 es un sustrato para BCRP, pero es poco probable que sean clínicamente relevantes.

Eliminación

En sujetos adultos sanos, tras una dosis única de 4 mg de mirdametinib radiomarcado, el 68 % de la dosis se recuperó en la orina (0,7 % inalterado), mientras que el 27 % se recuperó en las heces (8,7 % inalterado en la orina y las heces). La semivida terminal media es de 28 horas. El aclaramiento sistémico aparente (CL/F) es de 6,34 l/h.

Linealidad

La exposición a mirdametinib, medida por la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} , aumentó en general de forma proporcional a la dosis desde 1 mg 1 vez al día/2 veces al día hasta 30 mg 2 veces al día. Se determinó una relación lineal entre la dosis y la exposición mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en el intervalo de dosis de 1 mg a 20 mg de mirdametinib 2 veces al día. La relación de acumulación media osciló entre 1,1 y 1,9 en los diferentes niveles de dosis de 1 a 30 mg.

Las concentraciones en estado estacionario en pacientes con NP-NF1 se alcanzan de media aproximadamente 6 días después de repetir la administración.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (de 2 a 86 años), el sexo y la raza (72 % blancos, 11 % negros o afroamericanos y 12 % asiáticos) no influyen significativamente en la farmacocinética de mirdametinib.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ERT).

En los estudios clínicos de mirdametinib participaron pacientes con un aclaramiento de creatinina indicativo de insuficiencia renal leve o moderada. Los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la insuficiencia renal leve o moderada (estimada por el aclaramiento de creatinina) no afecta a la exposición de mirdametinib.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve no indican efectos significativos sobre la exposición.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético en niños es similar al de los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Mirdametinib no fue genotóxico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) ni en un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro*, pero fue equívoco en el estudio de micronúcleos *in vivo* y en el estudio de aberraciones cromosómicas *in vivo* en ratas. No pudo excluirse un riesgo de genotoxicidad para los seres humanos.

Mirdametinib no fue carcinogénico en ratones transgénicos a una dosis de 5 mg/kg/día (3 veces la exposición en humanos). Dado que no pudo excluirse un riesgo de genotoxicidad para los seres humanos a la exposición clínica y que el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años se realiza a exposiciones inferiores a la exposición clínica, no pudo excluirse un riesgo de carcinogenicidad al intervalo de exposición clínica.

Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de toxicidad oral a dosis repetidas realizados durante un máximo de 3 meses en ratas y perros, las principales toxicidades debidas a la inhibición de MEK se produjeron en la piel y el tracto gastrointestinal a dosis inferiores a la exposición en humanos. En el estudio de 3 meses de duración con mirdametinib en ratas, a dosis aproximadamente equivalentes a la exposición en humanos, las ratas mostraron displasia en el cartílago de crecimiento epifisario femoral, hipocelularidad metafisaria de la médula ósea de los huesos largos y engrosamiento metafisario de las trabéculas óseas de los huesos largos. Las ratas macho fueron más sensibles a estos efectos. Estos efectos óseos no se observaron en otras especies (perros, monos o ratones). No se evaluó la reversibilidad de la displasia en el cartílago de crecimiento epifisario. En ratas, se observó mineralización sistémica y hallazgos oculares (opacidades corneales y atrofia o adelgazamiento del epitelio corneal) en estudios de toxicidad a dosis repetidas a dosis inferiores a la exposición en humanos.

Se observaron aumentos de las enzimas hepáticas (ratas) y necrosis hepatocelular (ratas, ratones y perros) a exposiciones similares a la exposición clínica. En un estudio de 2 semanas de duración en monos cinomolgos, se observó toxicidad en la vesícula biliar a exposiciones >2,5 veces la exposición en humanos.

En el estudio de 3 meses de duración, se observaron efectos en el SNC de los perros a exposiciones aproximadamente 1,5 veces la exposición en humanos; estos efectos en los perros, incluidos problemas de equilibrio y temblores, fueron reversibles y no hubo ninguna correlación microscópica.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra, mirdametinib a una dosis de hasta 1,0 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición en humanos con la dosis recomendada en función del AUC) no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad en ambos sexos. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses de duración en ratas, mirdametinib causó una disminución del peso de los ovarios y un aumento de los quistes foliculares asociados a una disminución del número de cuerpos lúteos a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (0,5 veces la exposición en humanos), así como hipocelularidad testicular y disminución del peso de los epidídimos a 1 mg/kg/día (2,1 veces la exposición en humanos).

En estudios preliminares de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas, la dosis oral de mirdametinib indujo pérdida posimplantación (reabsorciones tempranas y tardías) y disminución del peso corporal del feto a exposiciones inferiores a las exposiciones en humanos con la dosis recomendada. En el estudio preliminar en ratas, un solo feto presentó malformaciones de las extremidades a dosis 3,6 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. Con mirdametinib no se realizaron estudios definitivos de desarrollo embriofetal ni de desarrollo prenatal y posnatal.

Fototoxicidad

Mirdametinib fue equívoco en un ensayo *in vitro* de fototoxicidad en fibroblastos de ratón a concentraciones significativamente superiores a las exposiciones clínicas y no se almacenó en la piel ni en los ojos de las ratas, lo que indica que existe un riesgo bajo de fototoxicidad en aquellos pacientes que toman mirdametinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E 460)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Sucralosa (E 955)
Estearato de magnesio (E 572)

Aroma de uva

Glucosa líquida secada
Aroma natural
Almidón de maíz modificado (E 1422)
Triacetina (E 1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

42 meses.
Seis horas después de dispersar lo(s) comprimido(s) en el agua.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de seguridad para niños y precinto de inducción de lámina de aluminio. Los frascos contienen un tapón de algodón.

Una caja contiene un frasco de 42 u 84 comprimidos dispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la suspensión oral

Se debe indicar a los pacientes que dispersen completamente el número prescrito de comprimido(s) dispersable(s) en una pequeña cantidad de agua (de 5 a 10 ml) en un vaso dosificador, en caso de administrarse como una suspensión oral. El líquido debe removerse suavemente hasta que no queden grumos y administrarse por vía oral. Alternativamente, el líquido puede aspirarse en una jeringa oral y administrarse.

Administración de la suspensión oral con un vaso dosificador

Después de ingerir la suspensión del vaso dosificador o de la jeringa oral, el vaso dosificador (o la jeringa) debe enjuagarse con una pequeña cantidad adicional de agua (de 5 a 10 ml) que también debe ingerirse para garantizar que se toma la dosis completa. La dosis solo se debe preparar con agua.

Administración de la suspensión oral con una sonda de alimentación enteral

En caso de administración con una sonda de alimentación enteral, el profesional sanitario debe seleccionar una sonda gástrica o nasogástrica adecuada disponible en el mercado (sonda 8 FR o mayor). Las sondas de alimentación enteral de policloruro de vinilo (PVC) y poliuretano (PUR) han demostrado ser compatibles con la suspensión oral. La suspensión oral debe aspirarse en la jeringa después de dispersarla en 5-10 ml de agua como se ha descrito anteriormente e inyectarse en una sonda de alimentación enteral con la jeringa en posición horizontal. Después de la administración de la suspensión oral, aspire otros 5-10 ml de agua en la jeringa y libérela por la sonda de alimentación para garantizar que se administra el medicamento residual al paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 de julio de 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Alemania

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de mirdametinib en el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el TAC debe presentar un análisis actualizado del estudio MEK-NF-201 con una fecha de corte del 22 de diciembre de 2028 que proporcionará un seguimiento adicional de 5 años.	Junio de 2029
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para confirmar la seguridad a largo plazo de mirdametinib en el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) a partir de los 2 años de edad, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio realizado en pacientes con NF1 a los que se les ha prescrito al menos una dosis de mirdametinib y que tengan 2 años o más al inicio del tratamiento con mirdametinib.	Agosto de 2033

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR CÁPSULAS 1 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg cápsulas duras
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 1 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura
42 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
No romper, aplastar ni masticar las cápsulas.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ezmekly 1 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO CÁPSULAS 1 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 1 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas
42 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
No romper, aplastar ni masticar las cápsulas.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR CÁPSULAS 2 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ezmekly 2 mg cápsulas duras
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 2 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura
42 cápsulas duras
84 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
No romper, aplastar ni masticar las cápsulas.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/004 42 cápsulas duras
EU/1/25/1950/005 84 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ezmekly 2 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO CÁPSULAS 2 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezmekly 2 mg cápsulas
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 2 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas
42 cápsulas
84 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
No romper, aplastar ni masticar las cápsulas.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/004 42 cápsulas duras

EU/1/25/1950/005 84 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR COMPRIMIDOS DISPERSABLES 1 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable
42 comprimidos dispersables
84 comprimidos dispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Ingerir entero o dispersar en agua.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/001 42 comprimidos dispersables
EU/1/25/1950/002 84 comprimidos dispersables

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO COMPRIMIDOS DISPERSABLES 1 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables
mirdametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de mirdametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido dispersable
42 comprimidos dispersables
84 comprimidos dispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Ingerir entero o dispersar en agua.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1950/001 42 comprimidos dispersables

EU/1/25/1950/002 84 comprimidos dispersables

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ezmekly 1 mg cápsulas duras

Ezmekly 2 mg cápsulas duras

mirdametinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted (o su hijo) empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ezmekly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber usted (o su hijo) antes de empezar a tomar Ezmekly
3. Cómo tomar Ezmekly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ezmekly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ezmekly y para qué se utiliza

Ezmekly contiene el principio activo mirdametinib, y es un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK).

Ezmekly se utiliza para tratar neurofibromas plexiformes en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con una enfermedad genética denominada neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

Las personas con NF1 tienen una mutación (alteración) en el gen que codifica la proteína neurofibromina. Esto provoca la pérdida de esta proteína, lo que permite que los tumores crezcan en los nervios del cuerpo. Ezmekly actúa bloqueando determinadas proteínas implicadas en el crecimiento de estas células tumorales, con lo que se espera reducir su tamaño.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Ezmekly o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber usted (o su hijo) antes de empezar a tomar Ezmekly

No tome Ezmekly

- Si usted (o su hijo) es alérgico a mirdametinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Ezmekly, o si a usted (o a su hijo) le ocurre lo siguiente mientras está tomando Ezmekly. Su médico puede optar por reducir la dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente:

- **Problemas oculares**

Ezmekly puede causar problemas oculares que pueden provocar ceguera (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). Un médico (oftalmólogo) tendrá que comprobar su visión (y la de su hijo) antes y de forma periódica durante el tratamiento. Informe a su médico inmediatamente si presenta visión borrosa o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento.

- **Problemas cardíacos**

Ezmekly puede disminuir la cantidad de sangre que bombea el corazón (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). En los estudios clínicos llevados a cabo con Ezmekly a la dosis recomendada, esto no causó ningún síntoma; sin embargo, puede hacerle sentir cansado. Informe a su médico si se siente cansado. Su médico comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Ezmekly.

- **Erupciones cutáneas**

Las erupciones cutáneas son muy frecuentes con Ezmekly y también pueden llegar a ser graves. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea que puede ser abultada o parecida al acné (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). Su médico puede aconsejarle cómo manejar la erupción cutánea, incluido el tratamiento (p. ej., crema).

- **Embarazo**

No se recomienda utilizar Ezmekly durante el embarazo. Informe inmediatamente a su médico si usted o su pareja se queda embarazada mientras toma este medicamento. Ver la sección «Embarazo, lactancia y fertilidad» a continuación.

Niños menores de 2 años

No administre Ezmekly a niños menores de 2 años. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ezmekly

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de hierbas, mientras está utilizando Ezmekly.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda utilizar Ezmekly durante el embarazo, ya que puede dañar al feto.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico puede pedirle que se haga una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento.

Ni usted ni su pareja debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Ver sección «Información anticonceptiva para hombres y mujeres» a continuación.

Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Información anticonceptiva para hombres y mujeres

Si se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras está tomando este medicamento y durante 6 meses después de la última dosis. Si usted es un hombre con una pareja que se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras está tomando este medicamento y durante 3 meses después de la última dosis. Se desconoce si Ezmekly reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si usted o su pareja están tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico puede recomendar el uso de un segundo método anticonceptivo (p. ej., preservativos).

Lactancia

Se desconoce si Ezmekly se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. No dé el pecho mientras está tomando Ezmekly ni durante 1 semana después de la última dosis de Ezmekly.

Fertilidad (capacidad para concebir hijos)

Ezmekly puede reducir la fertilidad en los hombres y las mujeres. Debe comentar esta cuestión con su médico antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Ezmekly puede causar efectos adversos, incluida fatiga (sensación de cansancio o debilidad) y visión borrosa (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»), que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si se siente cansado o si tiene problemas de visión (como visión borrosa).

Ezmekly contiene sodio

Cada cápsula contiene menos de 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Ezmekly

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

Su médico determinará la dosis adecuada para usted (o su hijo) en función de su peso y estatura. La dosis máxima recomendada es de 8 mg al día (4 mg cada 12 horas). El médico le indicará cuántas cápsulas de Ezmekly debe tomar.

Cómo tomarlo

- Tome Ezmekly por vía oral dos veces al día, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis. Debe tomar este medicamento todos los días durante 21 días, y luego debe dejar de tomarlo durante 7 días. Cada periodo de 28 días se denomina ciclo de tratamiento.
- Tome Ezmekly con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No mastique, rompa ni abra las cápsulas.
- Puede seguir tomando este medicamento en ciclos de tratamiento hasta que su enfermedad empeore o los efectos secundarios sean inaceptables. Si presenta efectos secundarios, su médico puede optar por reducir su dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente (ver sección 2 «Advertencias y precauciones»).
- Ezmekly también está disponible en forma de comprimidos dispersables. Su médico determinará la formulación correcta para usted.

Si usted (o su hijo) se encuentra mal después de tomar Ezmekly

Si se encuentra mal (vomita) en cualquier momento después de tomar Ezmekly, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si usted (o su hijo) toma más Ezmekly del que debe

Si ha tomado más Ezmekly del que debe, póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si usted (o su hijo) olvida tomar Ezmekly

Si olvida tomar una dosis de Ezmekly, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usted (o su hijo) interrumpe el tratamiento con Ezmekly

No deje de tomar Ezmekly a menos que su médico se lo indique, ya que, si lo hace, su enfermedad puede empeorar.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso. Su médico puede interrumpir el tratamiento con Ezmekly hasta que mejoren sus síntomas y/o puede reducir la dosis que recibe (ver sección 3 «Cómo tomarlo»).

Efectos adversos graves

Problemas oculares (frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Ezmekly puede causar problemas oculares en adultos y niños. Algunos de estos problemas oculares pueden provocar una obstrucción de la vena que drena al ojo (oclusión de la vena retiniana o desprendimiento de las diferentes capas del ojo). Informe inmediatamente a su médico si tiene visión borrosa o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que deje de tomar este medicamento o enviarle a un especialista si presenta determinados síntomas, incluidos:

- Visión borrosa
- Otras alteraciones en la visión (como disminución de la visión, puntos coloreados)

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos graves mencionados más arriba.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Adultos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Erupción cutánea con una zona plana descolorida o protuberancias elevadas similares al acné (dermatitis acneiforme)
- Diarrea
- Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa en la sangre, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en los músculos o huesos
- Sensación de cansancio, debilidad o falta de energía (fatiga)
- Dolor de estómago (abdominal)
- Estreñimiento
- Erupción
- Dolor de cabeza
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)
- Disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida)
- Piel seca
- Picor
- Pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución del recuento de neutrófilos y leucocitos en la sangre (tipos de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones)
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Boca seca
- Infección alrededor de las uñas (paroniquia)
- Erupción cutánea seca o con picor (eczema)
- Cambios en el color del pelo
- Cambios en la textura del pelo

Población pediátrica

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa en la sangre, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Diarrea
- Erupción cutánea con una zona plana descolorida o protuberancias elevadas similares al acné (dermatitis acneiforme)
- Dolor en los músculos o huesos
- Dolor de estómago (abdominal)
- Náuseas
- Vómitos
- Disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (fracción de eyección disminuida)
- Dolor de cabeza
- Erupción
- Infección alrededor de las uñas (paroniquia)
- Disminución del recuento de neutrófilos y leucocitos en la sangre (tipos de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones)
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Piel seca
- Pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- Erupción cutánea seca o con picor (eczema)
- Picor
- Cambios en el color del pelo
- Sensación de cansancio, debilidad o falta de energía (fatiga)
- Estreñimiento

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Cambios en la textura del pelo
- Hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ezmekly

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ezmekly

El principio activo es mirdametinib.

Ezmekly 1 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 1 mg de mirdametinib.

Ezmekly 2 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 2 mg de mirdametinib.

Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina (E 460)
Croscarmelosa sódica (E 468) (Ver sección 2 «Ezmekly contiene sodio»)
Estearato de magnesio (E 572)

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E 441)
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Azul brillante (E 133)

Tinta de impresión

Hidróxido de potasio (E 525)
Propilenglicol (E 1520)
Agua purificada
Goma laca (E 904)
Dióxido de titanio (E 171)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ezmekly 1 mg cápsulas duras (cápsulas)
Cápsula formada por un cuerpo y una cabeza opacos de color verde claro con la inscripción «MIR 1 mg» impresa en tinta blanca en la cabeza.

Ezmekly 2 mg cápsulas duras (cápsulas)
Cápsula compuesta por un cuerpo opaco de color blanco y una cabeza opaca de color verde azulado con la inscripción «MIR 2 mg» impresa en tinta blanca en la cabeza.

Ezmekly se presenta en frascos de plástico, con cierres de seguridad para niños y precintos de inducción de lámina de aluminio.

Ezmekly 1 mg cápsulas duras se suministra en una caja que contiene un frasco de 42 cápsulas.
Ezmekly 2 mg cápsulas duras se presenta en una caja que contiene un frasco de 42 u 84 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Irlanda

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Alemania

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Prospecto: información para el paciente

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables mirdametinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted (o su hijo) empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted (o a su hijo), y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ezmekly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber usted (o su hijo) antes de empezar a tomar Ezmekly
3. Cómo tomar Ezmekly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ezmekly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ezmekly y para qué se utiliza

Ezmekly contiene el principio activo mirdametinib, y es un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK).

Ezmekly se utiliza para tratar neurofibromas plexiformes en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con una enfermedad genética denominada neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

Las personas con NF1 tienen una mutación (alteración) en el gen que codifica la proteína neurofibromina. Esto provoca la pérdida de esta proteína, lo que permite que los tumores crezcan en los nervios del cuerpo. Ezmekly actúa bloqueando determinadas proteínas implicadas en el crecimiento de estas células tumorales, con lo que se espera reducir su tamaño.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Ezmekly o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber usted (o su hijo) antes de empezar a tomar Ezmekly

No tome Ezmekly

Si usted (o su hijo) es alérgico a mirdametinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Ezmekly, o si a usted (o a su hijo) le ocurre lo siguiente mientras está tomando Ezmekly. Su médico puede optar por reducir la dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente:

Problemas oculares

Ezmekly puede causar problemas oculares que pueden provocar ceguera (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). Un médico (oftalmólogo) tendrá que comprobar su visión (y la de su hijo) antes y de forma periódica durante el tratamiento. Informe a su médico inmediatamente si presenta visión borrosa o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento.

Problemas cardíacos

Ezmekly puede disminuir la cantidad de sangre que bombea el corazón (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). En los estudios clínicos llevados a cabo con Ezmekly a la dosis recomendada, esto no causó ningún síntoma; sin embargo, puede hacerle sentir cansado. Informe a su médico si se siente cansado. Su médico comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Ezmekly.

Erupciones cutáneas

Las erupciones cutáneas son muy frecuentes con Ezmekly y también pueden llegar a ser graves. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea que puede ser abultada o parecida al acné (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»). Su médico puede aconsejarle cómo manejar la erupción cutánea, incluido el tratamiento (p. ej., crema).

Embarazo

No se recomienda utilizar Ezmekly durante el embarazo. Informe inmediatamente a su médico si usted o su pareja se queda embarazada mientras toma este medicamento. Ver la sección «Embarazo, lactancia y fertilidad» a continuación.

Niños menores de 2 años

No administre Ezmekly a niños menores de 2 años. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ezmekly

Informe a su médico o farmacéutico si usted (o su hijo) está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de hierbas, mientras está utilizando Ezmekly.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda utilizar Ezmekly durante el embarazo, ya que puede dañar al feto.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico puede pedirle que se haga una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento.

Ni usted ni su pareja debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Ver sección «Información anticonceptiva para hombres y mujeres» a continuación.

Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Información anticonceptiva para hombres y mujeres

Si se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras está tomando este medicamento y durante 6 meses después de la última dosis. Si usted es un hombre con una pareja que se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras está tomando este medicamento y durante 3 meses después de la última dosis. Se desconoce si Ezmekly reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si usted o su pareja están tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico puede recomendar el uso de un segundo método anticonceptivo (p. ej., preservativos).

Lactancia

Se desconoce si Ezmekly se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. No dé el pecho mientras está tomando Ezmekly ni durante 1 semana después de la última dosis de Ezmekly.

Fertilidad (capacidad para concebir hijos)

Ezmekly puede reducir la fertilidad en los hombres y las mujeres. Debe comentar esta cuestión con su médico antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Ezmekly puede causar efectos adversos, incluida fatiga (sensación de cansancio o debilidad) y visión borrosa (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»), que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si se siente cansado o si tiene problemas de visión (como visión borrosa).

Ezmekly contiene sodio

Cada comprimido dispersable contiene menos de 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Ezmekly

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

Su médico determinará la dosis adecuada para usted (o su hijo) en función de su peso y estatura. La dosis máxima recomendada es de 8 mg al día (4 mg cada 12 horas). El médico le indicará cuántos comprimidos de Ezmekly debe tomar.

Cómo tomarlo

- Tome Ezmekly por vía oral dos veces al día, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis. Debe tomar este medicamento todos los días durante 21 días, y luego debe dejar de tomarlo durante 7 días. Cada periodo de 28 días se denomina ciclo de tratamiento.
- Tome Ezmekly con o sin alimentos.
- Puede seguir tomando este medicamento en ciclos de tratamiento hasta que su enfermedad empeore o los efectos secundarios sean inaceptables. Si presenta efectos secundarios, su médico puede optar por reducir su dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente (ver sección 2 «Advertencias y precauciones»).

Los comprimidos dispersables se pueden:

- 1) Ingerir enteros con agua. No partir los comprimidos.
- 2) Dispersar en agua. Siga estas instrucciones para dispersar el comprimido:
 - a) Para preparar y administrar el medicamento puede utilizar un vaso dosificador (y una jeringa de 10 ml si es necesario) que le proporcionará su médico o farmacéutico.
 - b) Dispersar el número prescrito de comprimidos dispersables en una pequeña cantidad (unos 5-10 ml) de agua en el vaso dosificador.
 - c) Remover suavemente para que no queden grumos. Tenga cuidado de no derramar el medicamento. El medicamento tendrá una apariencia turbia y será de color blanco.
 - d) Administrar el medicamento preparado por vía oral. Alternativamente, el medicamento puede aspirarse del vaso dosificador a una jeringa y administrarse.
 - e) Después de ingerir la suspensión, puede quedar algo de medicamento (residuo) en el interior del vaso dosificador o de la jeringa que es difícil de ver.
 - f) Enjuagar el recipiente con una pequeña cantidad adicional (unos 5-10 ml) de agua y administrar.
 - g) Solo se debe utilizar agua para dispersar el comprimido dispersable.

- 3) Administrar con una sonda de alimentación
- a) Consulte siempre a su médico o farmacéutico antes de administrar la suspensión de Ezmekly con una sonda de alimentación. Su médico, enfermero o farmacéutico debe mostrarle cómo administrar la suspensión de Ezmekly con una sonda de alimentación.
 - b) La suspensión de Ezmekly puede administrarse con una sonda nasogástrica (NG) o gástrica (G) de tamaño 8 FR o superior.
 - c) Utilice únicamente sondas de alimentación fabricadas con policloruro de vinilo (PVC) o poliuretano (PUR).
 - d) Es posible que necesite un adaptador ENFIT para conectar la jeringa a la sonda de alimentación.
 - e) Siga los pasos anteriores para dispersar el comprimido adecuadamente.
 - f) Después de dispersar el comprimido en 5-10 ml de agua, la suspensión oral debe aspirarse del vaso dosificador a una jeringa.
 - g) Libere lentamente la suspensión en la sonda de alimentación mientras mantiene la jeringa en posición horizontal.
 - h) Utilice otros 5-10 ml de agua para enjuagar el vaso y aspirar el líquido de enjuague a la jeringa y libérela lentamente por la sonda de alimentación.
 - i) Lave la sonda de alimentación siguiendo las instrucciones del fabricante inmediatamente antes y después de administrar la suspensión de Ezmekly.

Si usted (o su hijo) se encuentra mal después de tomar Ezmekly

Si se encuentra mal (vomita) en cualquier momento después de tomar Ezmekly, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si usted (o su hijo) toma más Ezmekly del que debe

Si ha tomado más Ezmekly del que debe, póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si usted (o su hijo) olvida tomar Ezmekly

Si olvida tomar una dosis de Ezmekly, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usted (o su hijo) interrumpe el tratamiento con Ezmekly

No deje de tomar Ezmekly a menos que su médico se lo indique, ya que, si lo hace, su enfermedad puede empeorar.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso. Su médico puede interrumpir el tratamiento con Ezmekly hasta que mejoren sus síntomas y/o puede reducir la dosis que recibe (ver sección 3 «Cómo tomarlo»).

Efectos adversos graves

Problemas oculares (frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Ezmekly puede causar problemas oculares en adultos y niños. Algunos de estos problemas oculares pueden provocar una obstrucción de la vena que drena al ojo (oclusión de la vena retiniana) o desprendimiento de las diferentes capas del ojo (desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano). Informe inmediatamente a su médico si tiene visión borrosa o cualquier otra alteración en la visión durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que deje de tomar este medicamento o enviarle a un especialista si presenta determinados síntomas, incluidos:

- Visión borrosa
- Otras alteraciones en la visión (como disminución de la visión, puntos coloreados)

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos graves mencionados más arriba.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Adultos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Erupción cutánea con una zona plana descolorida o protuberancias elevadas similares al acné (dermatitis acneiforme)
- Diarrea
- Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa en la sangre, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en los músculos o huesos
- Sensación de cansancio, debilidad o falta de energía (fatiga)
- Dolor de estómago (abdominal)
- Estreñimiento
- Erupción
- Dolor de cabeza
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)
- Disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida)
- Piel seca
- Picor
- Pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución del recuento de neutrófilos y leucocitos en la sangre (tipos de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones)
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Boca seca
- Infección alrededor de las uñas (paroniquia)
- Erupción cutánea seca o con picor (eczema)
- Cambios en el color del pelo
- Cambios en la textura del pelo

Población pediátrica

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa en la sangre, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Diarrea
- Erupción cutánea con una zona plana descolorida o protuberancias elevadas similares al acné (dermatitis acneiforme)
- Dolor en los músculos o huesos
- Dolor de estómago (abdominal)
- Náuseas
- Vómitos
- Disminución de la cantidad de sangre que bombea el corazón (fracción de eyección disminuida)

- Dolor de cabeza
- Erupción
- Infección alrededor de las uñas (paroniquia)
- Disminución del recuento de neutrófilos y leucocitos en la sangre (tipos de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones)
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Piel seca
- Pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- Erupción cutánea seca o con picor (eczema)
- Picor
- Cambios en el color del pelo
- Sensación de cansancio, debilidad o falta de energía (fatiga)
- Estreñimiento

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Cambios en la textura del pelo
- Hinchazón de las manos o los pies (edema periférico)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ezmekly

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Tras dispersar lo(s) comprimido(s) en agua, la suspensión es estable durante un máximo de 6 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ezmekly

El principio activo es mirdametinib.

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de mirdametinib.

Los demás componentes son:

Celulosa microcristalina (E 460)

Croscarmelosa sódica (E 468) (Ver sección 2 «Ezmekly contiene sodio»)

Sucralosa (E 955)

Estearato de magnesio (E 572)

Aroma de uva

Glucosa líquida secada

Aroma natural

Almidón de maíz modificado (E 1422)

Triacetina (E 1518)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables

Comprimido dispersable ovalado, de color blanco a blanquecino de 6 mm x 9 mm y con la letra «S» grabada en una cara.

Ezmekly se presenta en frascos de plástico, con cierres de seguridad para niños y precintos de inducción de lámina de aluminio. Los frascos contienen un tapón de algodón.

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersables se suministra en una caja que contiene un frasco de 42 u 84 comprimidos dispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Ámsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Irlanda

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Alemania

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->