

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezmekly 1 mg kõvakapslid

Ezmekly 2 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ezmekly 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

Ezmekly 2 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg mirdametiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Ezmekly 1 mg kõvakapslid

Suurus 3 (ligikaudu 16 × 6 mm) kapsel, mis koosneb helerohelisest läbipaistmatust kapslikehast ja kapslikaanest, millele on valge tindiga trükitud „MIR 1 mg“.

Ezmekly 2 mg kõvakapslid

Suurus 1 (ligikaudu 19 mm × 7 mm) kapsel, mis koosneb valgest läbipaistmatust kapslikehast ja sinakasrohelistest läbipaistmatust kapslikaanest, millele on valge tindiga trükitud „MIR 2 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ezmekly monoteraapiana on näidustatud sümptomaatiliste mitteopereeritavate pleksiformsete neurofibroomide (PN) raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) 2-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ezmeklyga võib alustada ainult NF1-ga seotud kasvaja diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Ezmekly soovitatav annus on 2 mg/m² kehapindala kohta kaks korda ööpäevas (ligikaudu iga 12 tunni tagant) iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval. Maksimaalne annus on 4 mg kaks korda ööpäevas (vt tabel 1).

Lastele vanuses 2...<6 aastat ja patsientidele, kes ei ole võimelised kapsleid tervelt alla neelama, on Ezmekly müügil ka 1 mg dispergeeruvate tablettide ravimvormina, mida saab vees lahustada. Alla 0,40 m² kehapindalaga patsientidele ei ole soovitatavat annust kindlaks määratud.

Tabel 1. Soovitatav annus kehapindala alusel

Kehapindala (BSA)	Soovitatav annus
0,40...0,69 m ²	1 mg kaks korda ööpäevas
0,70...1,04 m ²	2 mg kaks korda ööpäevas
1,05...1,49 m ²	3 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,50 m ²	4 mg kaks korda ööpäevas

Ravi kestus

Ravi Ezmeklyga tuleb jätkata kuni PN-i progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäänud annus

Kui Ezmekly annus jääb vahele, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal.

Oksendamine

Kui pärast Ezmekly manustamist hakkab patsient oksendama, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal. Ravige oksendamist nii, nagu on kliiniliselt näidustatud, sealhulgas antiemeetikume kasutades.

Annuse kohandamine

Ezmekly manustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine või püsiv lõpetamine võib olla vajalik individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Soovitatavad annuse vähendamised on toodud tabelis 2. Patsientidel, kes pärast üht annuse vähendamist Ezmeklyt ei talu, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Tabel 2. Soovitatav annuse vähendamine

Kehapindala (BSA)	Vähendatud annus	
	Hommik	Õhtu
0,40...0,69 m ²	1 mg üks kord ööpäevas	
0,70...1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05...1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Selle ravimi kõrvaltoimetega seotud patsientide ravi on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitatav annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime raskusaste ^a	Soovitatav Ezmekly annuse kohandamine
Okulaarne toksilisus (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8)	
≤ 2. aste	Jätkake ravi. Kaaluge oftalmoloogilisi läbivaatusi iga 2...4 nädala tagant kuni paranemiseni.
≥ 3. aste	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Kui paranemine toimub ≤ 14 päeva jooksul, jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2). Kui paranemine toimub > 14 päeva jooksul, kaaluge ravi lõpetamist.
Asümptomaatiline võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (<i>retinal pigment epithelium detachment</i> , RPED)	Jätkake ravi. Oftalmoloogiliselt tuleb hinnata iga 3 nädala järel kuni lahenemiseni.
Sümptomaatiline RPED	Katkestage ravi kuni lahenemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Võrkkestaveeni sulgus (<i>retinal vein occlusion</i> , RVO)	Lõpetage ravi püsivalt.
Vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (<i>left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	
Asümptomaatiline, absoluutne LVEF-i vähenemine alla 20% ravieelsest väärtusest ja suurem kui normi alumine piir.	Jätkake ravi.
Asümptomaatiline, absoluutne LVEF-i vähenemine 10% või rohkem ravieelsest väärtusest ja väiksem kui normi alumine piir.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Igasugune absoluutne LVEF-i vähenemine 20% või rohkem ravieelsest väärtusest.	Lõpetage ravi püsivalt.
Nahatoksilisus (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	
1. või 2. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Jätkake ravi.
Talumatu 2. astme või 3. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
3. astme või 4. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	
Talumatu 2. astme või 3. astme kõrvaltoime.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
4. aste	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2). Kaaluge ravi lõpetamist.

^a Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 5.0

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Kliinilised andmed 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ole annuse kohandamine soovitatav kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Ezmeklyt ei ole uuritud raske neerukahjustusega (CrCL ≥ 15 kuni < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel ja seetõttu ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ole annuse kohandamine soovitatav kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin > ULN (normi ülemine piir) kuni $1,5 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiin $\leq \text{ULN}$ ja ASAT > ULN) patsientidel. Ezmeklyt ei ole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ezmekly ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ezmekly on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Ezmekly kapslid tuleb neelata tervelt koos joogiveega. Kapsleid ei tohi närida, purustada ega avada, et tagada kogu annuse manustamine.

Lastele vanuses $2... < 6$ aastat ja patsientidele, kes ei ole võimelised kapsleid tervelt alla neelama, on Ezmekly müügil ka 1 mg disperseeruvate tablettide ravimvormina, mida saab lahustada vees. Manustamisviisi vaadake Ezmekly disperseeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Okulaarne toksilisus

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid igasuguste uute nägemishäirete tekkest. Kliinilistes uuringutes Ezmeklyt saanud täiskasvanud patsientidel teatati sageli võrkkestaveeni sulgusest (RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumisest (RPED) (vt lõik 4.8).

Igakülgne oftalmoloogiline hindamine on lastel, noorukitel ja täiskasvanutel vajalik enne ravi alustamist, regulaarsete intervallidega ravi ajal ja iga kord, kui patsient teatab uuest või süvenevast nägemise muutusest, näiteks ähmasest nägemisest. Silma kõrvaltoimete korral tuleb nende raskusastme alusel ravi mirdametiniibiga katkestada ja seejärel annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada. RVO diagnoosimisel tuleb ravi mirdametiniibiga püsivalt lõpetada. Sümptomaatilise RPED diagnoosimisel tuleb ravi mirdametiniibiga katkestada kuni lahenemiseni ja ravi jätkamisel annust vähendada. Patsientidel, kellel on diagnoositud RPED ilma nägemisteravuse vähenemiseta, võib ravi jätkata, kuid oftalmoloogiliselt tuleb hinnata iga 3 nädala järel kuni lahenemiseni (vt lõik 4.2).

Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon (LVEF)

Uuringus ReNeu esines LVEF-i asümptomaatiline vähenemine $\geq 10\%$ ravieelsest väärtusest 16%-l täiskasvanud patsientidest ja 27%-l lapspatsientidest. Kliinilistes uuringutes olid kõik LVEF-i vähenemise juhud täiskasvanud või lapspatsientidel asümptomaatilised (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel on anamneesis LVEF-i häire või ravieelne väljutusfraktsioon, mis on väiksem kui raviasutuse normi alumine piir (*lower limit of normal*, LLN), ei ole uuritud. Ravieelsete väärtuste määramiseks tuleb LVEF-i hinnata ehk kardiograafia abil enne ravi alustamist, iga 3 kuu järel esimese aasta jooksul ja seejärel siis, kui see on kliiniliselt näidustatud. Enne ravi alustamist peab patsientide väljutusfraktsioon olema suurem kui raviasutuse LLN.

LVEF-i vähenemise korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Nahatoksilisus

Uuringus ReNeu on teatatud naha kõrvaltoimetest, sealhulgas lööbest (akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed), kuivast nahast, sügelusest, ekseemist ja juuste muutustest (vt lõik 4.8).

Patsiendid peavad ühendust võtma oma arsti või meditsiiniõega, kui neil tekivad mingid nahareaktsioonid. Nahatoksilisuse esimeste nähtude ilmnemisel tuleb alustada toetavat ravi, nt pehmendavate kreemide kasutamist. Ravi mirdametiniibiga tuleb katkestada, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada kõrvaltoime raskusastme alusel (vt lõik 4.2).

Kartsinogeensuse risk

Kliinilise ekspositsiooni vahemikus ei saa välistada võimalikku kartsinogeensuse riski inimestel (vt lõik 5.3).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Mirdametiniibi ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Nii viljakas eas meestele kui ka naistele tuleb soovitada, et nad kasutaksid tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kapsel sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoimeid puudutavaid uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.2).

Teiste ravimite toimed mirdametiniibi farmakokineetikale

In vitro uuringud näitasid, et mirdametiniibi metaboliseerivad mitmed uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) ja karboksüülesteri (carboxyl esterase, CES) ensüümid. Kliinilisi uuringuid, mis hindaksid nende ensüümide tugeva indutseerija ja inhibiitori toimet, ei ole läbi viidud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik mirdametiniibi samaaegsel kasutamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad või inhibeervad neid ensüüme: probenetsiid, diklofenak (UGT-de inhibiitorid), rifampitsiin (UGT indutseerija) (vt lõik 5.2).

Mirdametiniibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mirdametiniibi toimet süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite ekspositsioonile ei ole hinnatud. Seetõttu tuleb süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada täiendava barjäärmeetodi kasutamist (vt lõik 4.6).

Maohappesisaldust vähendavate ainete toime mirdametiniibile

Mirdametiniibi kombinatsioon prootonpumba inhibiitoritega, antatsiididega või H₂-retseptori antagonistidega ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline, sest mirdametiniibi lahustumine ei sõltu pH-st. Ezmeklyt võib piiranguteta kasutada samal ajal mao pH-d modifitseerivate ravimitega (st H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb öelda, et Ezmekly võib kahjustada loodet ja Ezmekly võtmise ajal tuleb rasestumist vältida. Rasestumisvõimelistele naistele soovitatakse enne ravi alustamist teha rasedustest. Nii viljakas eas naistele kui ka meestele tuleb soovitada, et nad kasutaksid tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vastavalt 6 kuu ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust. Mirdametiniibi toimet süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite ekspositsioonile ei ole hinnatud, mistõttu süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele tuleb soovitada barjäärimeetodi lisamist.

Rasedus

Mirdametiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ezmeklyt ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui Ezmeklyt saav naispatsient või Ezmeklyt saava meespatsiendi naispartner rasestub, tuleb hinnata võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas mirdametiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul lapsele ei saa välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal Ezmeklyga lõpetada ja seda ei tohi jätkata 1 nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib Ezmekly kahjustada viljakas eas meeste ja naiste fertiilsust. Toimete pöördumus isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele ei ole teada (vt lõik 5.3). Mirdametiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ezmekly võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal mirdametiniibiga on teatatud kurnatusest ja ähmasest nägemisest (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad need sümptomid, peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

NF1-ga täiskasvanud patsientide hulgas olid kõige sagedamad igas raskusastmes kõrvaltoimed akneformne dermatiit (83%), kõhulahtisus (55%), iiveldus (55%), vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (47%), lihaste ja luude valu (41%), oksendamine (37%) ning kurnatus (36%). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele > 1 täiskasvanud patsiendil, olid akneformne dermatiit, kõhulahtisus, iiveldus, lööve ja oksendamine. Teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest: kõhuvalu (3%), lihaste ja luude valu (1,3%) ning võrkkestaveeni sulgus (1,3%).

NF1-ga lapsipatsientide hulgas olid kõige sagedamad igas raskusastmes kõrvaltoimed vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (59%), kõhulahtisus (53%), akneformne dermatiit (43%), lihaste ja luude valu (41%), kõhuvalu (40%), oksendamine (40%) ning peavalu (36%). Teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest: lihaste ja luude valu (1,7%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Mirdametiniibi ohutusprofiil määrati pärast 75 täiskasvanust ja 58 lapsest koosneva kombineeritud ohutuspopulatsiooni hindamist, kellele manustati 2 mg/m² kaks korda ööpäevas iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval. See patsientide kogum koosnes 114 patsiendist (58 täiskasvanut, 56 last) uuringus ReNeu (keskne andmekogum) ja 19 patsiendist (17 täiskasvanut, 2 last) uuringus NF-106.

Täiskasvanute hulgas (N = 75) oli mirdametiniibiga ravi kogukestuse mediaan 18,7 kuud (vahemik: 0,4...45,6 kuud).

Laste hulgas (N = 58, sealhulgas 32 patsienti vanuses ≥ 2...11 aastat) oli mirdametiniibiga ravi kogukestuse mediaan 21,9 kuud (vahemik: 1,6...40,1 kuud).

Tabelis 4 on esitatud ohutuspopulatsioonis tuvastatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside (*system organ class*, SOC) kaupa. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid järjestatud esinemissageduse vähenemise järgi, seejärel raskusastme vähenemise järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000).

Tabel 4. Ohutuspopulatsioonis teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Täiskasvanud (N = 75)		Lapsed (N = 58)	
		Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus	Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Paronühhia	Sage (3%)	-	Väga sage (33%)	-
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (16%)	Sage (1%)	Väga sage (36%)	Sage (2%)
Silma kahjustused	Ähmane nägemine	Sage (9%)	-	Sage (7%)	-
	Võrkkestaveeni sulgus	Sage (3%)	Sage (1%)	-	-
	RPED (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine)	Sage (1%)	-	-	-
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (55%)	-	Väga sage (53%)	Sage (5%)
	Iiveldus	Väga sage (55%)	-	Väga sage (29%)	-
	Oksendamine	Väga sage (37%)	-	Väga sage (40%)	-
	Kõhuvalu ^a	Väga sage (20%)	Sage (4%)	Väga sage (40%)	Sage (3%)
	Kõhukinnisus	Väga sage (19%)	-	Väga sage (10%)	-
	Suukuivus	Sage (7%)	-	-	-
	Stomatiit ^b	Sage (5%)	-	Väga sage (19%)	-

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Täiskasvanud (N = 75)		Lapsed (N = 58)	
		Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus	Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akneformne dermatiit	Väga sage (83%)	Sage (7%)	Väga sage (43%)	Sage (2%)
	Lööve ^c	Väga sage (17%)	Sage (1%)	Väga sage (33%)	Sage (2%)
	Nahakuivus	Väga sage (13%)	-	Väga sage (17%)	-
	Alopeetsia	Väga sage (12%)	-	Väga sage (14%)	-
	Sügelus	Väga sage (13%)	-	Väga sage (12%)	-
	Ekseem	Sage (3%)	-	Väga sage (14%)	-
	Juuksevärvi muutused	Sage (1%)	-	Väga sage (12%)	-
	Ebanormaalne juuste tekstuur	Sage (1%)	-	Sage (5%)	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihase- ja luuvalu ^d	Väga sage (41%)	Sage (7%)	Väga sage (41%)	Sage (2%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kurnatus	Väga sage (36%)	Sage (1%)	Väga sage (12%)	-
	Perifeerne turse ^e	Väga sage (12%)	-	Sage (5%)	-
Uuringud	Kreatiinfosfokinaa si sisalduse suurenemine veres	Väga sage (47%)	Sage (3%)	Väga sage (59%)	Sage (5%)
	ASAT-i sisalduse suurenemine	Väga sage (16%)	-	Sage (9%)	-
	Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres	Väga sage (14%)	-	Väga sage (24%)	-
	Väljutusfraktsioon i vähenemine	Väga sage (12%)	-	Väga sage (26%)	Sage (2%)
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Sage (8%)	Sage (1%)	Väga sage (30%)	Väga sage (11%)
	Leukotsüütide arvu vähenemine	Sage (7%)	-	Väga sage (39%)	-
	ALAT-i sisalduse suurenemine	Sage (7%)	-	Väga sage (21%)	-

^a Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu ja ülakõhuvalu.

^b Stomatiit hõlmab stomatiiti, suuhaavandeid, aftoosseid haavandeid.

^c Lööve hõlmab löövet, makulopapulooset löövet, pustulooset löövet, erütematooset löövet, papulooset löövet, eksfoliativset löövet, paapuleid, makulooset löövet, sügelevat löövet.

^d Lihase- ja luuvalu hõlmab lihase- ja luuvalu, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, rindkere lihase- ja luuvalu, kaelavalu, mittekardiaalsed rindkerevalu, artralgiat, luuvalu.

^e Perifeerne turse hõlmab perifeerses turset, perifeerses paistetust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Okulaarne toksilisus

Uuringus ReNeu täheldati võrkkestaveeni sulgust (RVO) 3%-l täiskasvanud patsientidest, sealhulgas 3. astme RVO-d 1,7%-l patsientidest, mis põhjustas ravi püsiva lõpetamise. Asümptomaatiline 1. astme võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED) esines 1,7%-l patsientidest ja seda raviti annust muutmata. Nägemise ähmastumisest teatas 12% täiskasvanud patsientidest. Mediaanaeg okulaarse toksilisuse esmase ilmnemiseni täiskasvanutel oli 147 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 267 päeva. Nendest täiskasvanutest teatas 38% okulaarse toksilisuse lahenemisest, samas kui 25% teatas sündmuste lahenemisest jääknähtudega.

Nägemise ähmastumisest teatas 7% lapsed patsientidest. Mediaanaeg nägemise ähmastumise esmase ilmnemiseni lastel oli 161 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 29 päeva. Kõik lapsed teatasid nägemise ähmastumise lahenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon (LVEF)

Uuringus ReNeu teatati LVEF-i asümptomaatilise vähenemisest 16%-l täiskasvanutest. Neist patsientidest ainult üks teatas LVEF-ist kuni < 50%, mis viis ravi lõpetamiseni. Sellele järgnes normaalsete väärtuste taastumine. Ülejäänud vähenenud LVEF-iga täiskasvanud patsientidest viiel katkestati ravi kasutamine ja ühel patsiendil vähendati annust. Mediaanaeg LVEF-i vähenemise esmase ilmnemiseni täiskasvanutel oli 70 päeva. LVEF-i vähenemine lahenes 89%-l täiskasvanud patsientidest.

Uuringus ReNeu teatati LVEF-i asümptomaatilise vähenemisest 27%-l lastest. Neist patsientidest teatas üks LVEF-ist kuni < 50%, millele järgnes normaalsete väärtuste taastumine annust muutmata. Ühel patsiendil oli 3. astme LVEF-i vähenemine, mis lahenes annust muutmata, ja teisel patsiendil 2. astme LVEF-i vähenemisega katkestati annustamine. Ülejäänud 12 patsiendil olid LVEF-i vähenemine 2. raskusastmega ja ühegi puhul neist ei tuvastatud midagi seoses uuringuravimiga. Mediaanaeg LVEF-i vähenemise esmase ilmnemiseni lastel oli 132 päeva. LVEF-i vähenemine lahenes 67%-l lastest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nahatoksilisus

Uuringus ReNeu esinesid akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed 90%-l täiskasvanud patsientidest. 3. astme akneformne dermatiit ja muud lööbed esinesid vastavalt 9%-l ja 1,7%-l täiskasvanud patsientidest. Lööbed põhjustasid ravi katkestamise 10%-l täiskasvanutest ja annuse vähendamise 10%-l täiskasvanutest. Mediaanaeg löövete esmase ilmnemiseni täiskasvanud patsientidel oli 9 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 115 päeva. Nendest täiskasvanud patsientidest 33 (64%) teatasid oma lööbe lahenemisest, 3 (6%) teatasid lahenemisest järelnähtudega ja 8 (15%) teatasid, et nende lööbed on lahenemas.

Uuringus ReNeu esinesid akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed 70%-l lapsed patsientidest. 3. astme akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed esinesid vastavalt 1,8%-l ning 1,8%-l. Lööbed põhjustasid ravi katkestamise 4%-l lapsed patsientidest ja annuse vähendamise 4%-l lastest. Akneformne dermatiit esines suurema sagedusega patsientidel vanuses 12...17 aastat, samas kui muud lööbed esinesid suurema sagedusega patsientidel vanuses 2...11 aastat. Mediaanaeg löövete esmase ilmnemiseni lastel oli 15 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 155 päeva. Nendest lapsed patsientidest 27 (69%) teatasid oma lööbe lahenemisest ja 3 (8%) teatasid, et nende lööbed on lahenemas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lihase- ja luuvalu

Uuringus ReNeu teatasid lihase- ja luuvalu (sealhulgas lihase- ja luuvalu, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, rindkere lihase- ja luuvalu, kaelavalu, mittekardiaalne rindkerevalu, artralgia ja luuvalu) 41% täiskasvanud ning 41% lapsed patsientidest. Lihase- ja luuvalu raviks kasutatavad samaaegsed ravimid hõlmasid mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mitteopioideid valuvaigisteid ja glükokortikoidide. Lihase- ja luuvalu tuleb ravida kliiniliste näidustuste kohaselt.

ASAT-i ja ALAT-i sisalduse suurenemine

Uuringus ReNeu täheldati ALAT-i sisalduse suurenemise laboratoorseid nihkeid 9%-l täiskasvanud ja 21%-l lapsedpatsientidest. ASAT-i sisalduse suurenemise laboratoorseid nihkeid täheldati 18%-l täiskasvanud ja 9%-l lapsedpatsientidest. Kõik sündmused olid kerge kuni mõõduka raskusega ja 3. astme sündmustest ei teatatud. ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemine ei põhjustanud ravi lõpetamist, annuse vähendamist ega ravi katkestamist. Jälgige ning ravige ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemist kliiniliste näidustuste kohaselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Dialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatsused ained, mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MEK) inhibiitorid, ATC-kood: L01EE05

Toimemehhanism

Mirdametiniib on mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaaside 1 ja 2 (MEK1/2) selektiivne mittekonkureeriv inhibiitor. Mirdametiniib blokeerib MEK-i aktiivsuse ja roti sarkoomi (RAS)-kiiresti aktseleeruva fibrosarkoomi (RAF)-MEK-i raja. Seetõttu blokeerib MEK-i inhibeerimine nende kasvajakasvade proliferatsiooni ja ellujäämise, milles RAF-MEK-ekstratsellulaarse kinaasi (*extracellular related kinase*, ERK) rada on aktiveeritud.

Kliiniline efektiivsus

Mirdametiniibi efektiivsust hinnati 114 patsiendil uuringus ReNeu, mis oli mitmekeskuseline avatud ühe ravirühmaga II faasi uuring ≥ 2 -aastastel patsientidel olulist haigestumist põhjustava sümptomaatilise mitteopereeritava NF1-PN-iga. Mitteopereeritav PN oli määratletud kui PN, mida ei ole võimalik kirurgiliselt täielikult eemaldada olulise haigestumise riskita, mis on tingitud PN-i paiknemisest eluliselt tähtsate struktuuride ümber või vahetus läheduses, invasiivsusest või PN-i ulatuslikust vaskulaarsusest. Patsiendid said Ezmeklyt 2 mg/m² suu kaudu kaks korda ööpäevas iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku sai Ezmeklyt 58 täiskasvanud patsienti. Mediaanvanus oli 34,5 aastat (vahemik 18...69 aastat); 85% olid valgest rassist, 64% olid naissoost ja 3,4% olid üle 65-aastased. Ligikaudu pooltel patsientidest (53%) oli uuringusse kaasamisel progresseeruv PN, 48%-l oli kasvaja peas ja kaelas ning 69%-l oli tehtud varasem operatsioon. Kõikidel patsientidel esines märkimisväärne haigestumine. Kõige sagedamini teatati valut (90%), moonutusest või suurest deformiteedist (52%) ja motoorsest funktsioonihäirest (40%).

Kokku said 56 last Ezmeklyt; 57% olid vanuses 2...11 aastat ja 43% olid vanuses 12...17 aastat. Mediaanvanus oli 10,0 aastat (vahemik 2...17 aastat); 66% olid valgest rassist ja 54% olid naissoost. Pooltel patsientidest (50%) oli kasvaja peas ja kaelas, enamikul patsientidest oli progresseeruv PN uuringusse kaasamisel (63%) ja 36%-l oli tehtud varasem operatsioon. Enamikul patsientidest (96%) esines märkimisväärne haigestumine. Kõige sagedamini teatati valust (70%), moonutusest või suurest deformiteedist (50%) ja motoorsest funktsioonihäirest (27%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mis määratleti kui täieliku ravivastusega (siht-PN-i kadumine) patsientide protsent, või kinnitatud osaline ravivastus (PN-i mahu vähenemine $\geq 20\%$, mida kinnitati järjestikustel kasvaja hindamistel ligikaudu iga nelja tsükli järel 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis). Kasvaja ravivastuse staatust hinnati pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise (*blinded independent central review*, BICR) abil ligikaudu iga nelja tsükli järel volumeetrilise magnetresonantstomograafia (MRT) analüüsiga. Objektiivset ravivastuse määra hinnati neurofibromatoosi ja švannomatoosi ravivastuse hindamise (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) kriteeriumide alusel osalise ravivastuse või täieliku ravivastuse kahe järjestikuse hindamisega BICR-i poolt 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis.

Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravivastuse kestus patsientidel, kes saavutasid kinnitatud objektiivse ravivastuse.

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 5. Mediaanaeg ravivastuse ilmnemiseni oli 7,8 kuud (vahemik: 4,0...19,0 kuud) täiskasvanute kohordis ja 7,9 kuud (vahemik: 4,1...18,8 kuud) laste kohordis. Ravivastuse mediaankestust ei saavutatud kummaski kohordis.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused uuringus ReNeu

	Täiskasvanud (N = 58)	Lapsed (N = 56)
BICR-i kinnitatud objektiivne ravivastuse määr REiNS-i alusel^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Kinnitatud täielik ravivastus, n (%)	0	0
Kinnitatud osaline ravivastus, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Ravivastuse kestus		
DoR ≥ 12 kuud ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 kuud ^d	12 (50%)	14 (48%)

Lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamine;

REiNS = neurofibromatoosi ja švannomatoosi ravivastuse hindamine; DoR (*duration of response*) = ravivastuse kestus

^a Kinnitatud objektiivne ravivastus oli määratletud kui osalise ravivastuse või täieliku ravivastuse kaks järjestikust hindamist BICR-i poolt 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis.

^b Patsiente, kellel ei olnud pärast uuringu algust tehtud MRT-uuringut või kellel ei olnud kinnitatud objektiivset ravivastust, käsitleti kui ravile mittereageerinuid.

^c Saadud Clopperi-Pearsoni käsitluse alusel.

^d Ravivastuse kestust (andmete seisuga kuupäev juuni 2024) hinnati Kaplani-Meieri käsitluse alusel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimipreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mirdametiniibi farmakokineetikat uuriti tervetel inimestel, NF1-PN-iga patsientidel ja kaugelearenenud vähiga patsientidel.

Imendumine

Pärast suukaudseid hulgiannuseid 2 mg/m² kaks korda ööpäevas oli C_{max}-i ja AUC_{last}-i geomeetriline keskmine [geomeetriline protsentuaalne variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV)] NF1-PN-iga täiskasvanud osalejatel vastavalt 188 ng/ml (52%) ja 431 ng (43%) × h/ml. Pärast suu kaudu annustamist saavutas mirdametiniib maksimaalse tasakaalukontsentratsiooni (T_{max}) ligikaudu üks tund pärast annustamist.

Toidu mõju

Tervetele täiskasvanutele 20 mg mirdametiniibi üksikannuse manustamine koos suure rasvasisalduse ja suure kalorisaldusega toiduga põhjustas 43% väiksema C_{max}-i, samas kui kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (*area under the concentration-time curve*, AUC) oluliselt ei muutunud (AUC_{inf} vähenes 7%). Aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (T_{max}) hilines ligikaudu 3 tundi. Toimet C_{max}-ile ei peeta kliiniliselt oluliseks toime puudumise tõttu kogekspositsioonile.

Jaotumine

Pärast 4 mg [¹⁴C]mirdametiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele osalejatele oli mirdametiniibi keskmine näiv jaotusruumala 255 l. Seandumine inimese plasmavalkudega on > 99%. Mirdametiniib seondub peamiselt inimese seerumi albumiiniga (> 99%). Seandumine α1-happelise glükoproteiiniga (AAG) oli vahemikus 17,2...54,3%. Mirdametiniibi vere/plasma suhe on 0,61.

Biotransformatsioon

Mirdametiniib metaboliseeritakse suures osas glükuronidatsiooni, hüdrolüüsi ja oksüdatsiooni teel uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) ning karboksüülesteri (carboxyl esterase, CES) ensüümide poolt, andes tulemuseks vastavalt M22 (sekundaarne O-glükuroniidmetaboliit) ja M15 (karboksüülhappe metaboliit). Vähem kui 10% eritub muutumatul kujul.

Koostoimed

Mirdametiniibi toime CYP450 ensüümidele

In vitro ei ole mirdametiniib, M15 ja M22 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitorid. Mirdametiniib ja M22 ei inhibeeri CYP2C8-t ega CYP2C9-t. M15 on *in vitro* CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor, kuid kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides on inhibeerimise potentsiaal väike. *In vitro* ei ole mirdametiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 indutseerija. Mirdametiniib on CYP3A4 indutseerija *in vitro*, siiski esineb kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides CYP3A4 induktsiooni väike potentsiaal.

Mirdametiniibi toime UDP-glükuronosüültransferaasile (UGT)

In vitro ei ole mirdametiniib kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides isovormide UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ja UGT2B15 inhibiitor. *In vitro* ei olnud M15 isovormide UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ega UGT2B17 inhibiitor. M15 on *in vitro* UGT1A1, UGT1A9 ja UGT2B7 inhibiitor, kuid kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides on inhibeerimise potentsiaal väike.

Mirdametiniibi toime ravimite transporteritele

In vitro ei inhibeeri mirdametiniib ja M15 rinnavähi resistentsusvalku (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 MATE1 ega MATE2K transportereid.

In vitro ei inhibeeri M22 P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ega MATE2K transportereid. *In vitro* uuringute põhjal inhibeerib M22 transportereid BCRP, OATP1B1 ja OATP2B1, kuid selle mõju kliinilist olulisust ei ole võimalik kindlaks teha, kuna M22 maksimaalne plasmakontsentratsioon ja valkudega seondumus ei ole täpselt teada.

In vitro uuringute põhjal on mirdametiniib BCRP ja P-gp transporterite ning M15 BCRP substraat, kuid tõenäoliselt ei ole see kliiniliselt oluline.

Eritumine

Pärast 4 mg radioaktiivselt märgistatud mirdametiniibi üksikannuse manustamist tervetele täiskasvanutele leiti 68% annusest uriinist (0,7% muutumatul kujul) ja 27% roojast (8,7% muutumatul kujul uriinis ja roojas). Keskmise terminaalne poolväärtusaeg on 28 tundi. Näiv süsteemne kliirens (CL/F) on 6,34 l/h.

Lineaarsus

Mirdametiniibi ekspositsioon, mõõdetuna C_{max} -i ja AUC_{tau} abil, suurenes üldiselt annusega proportsionaalselt annuste korral 1 mg 1...2 korda ööpäevas kuni 30 mg 2 korda ööpäevas. Lineaarset seost annuse ja ekspositsiooni vahel kinnitati populatsiooni farmakokineetiliste analüüsidega annusevahemikus 1...20 mg mirdametiniibi 2 korda ööpäevas. Keskmise kuhjumise suhe oli vahemikus 1,1...1,9 annuste 1...30 mg korral.

NF1-PN-iga patsientidel saavutatakse püsikontsentratsioon keskmiselt ligikaudu 6 päeva jooksul pärast korduvat manustamist.

Eirirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei mõjuta vanus (2...86 aastat), sugu ja rass (72% valged, 11% mustanahalised või afroameeriklased ja 12% asiaadid) märkimisväärselt mirdametiniibi farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide kohta andmed puuduvad.

Mirdametiniibi kliinilistes uuringutes osalesid patsiendid kreatiniini kliirensiga, mis viitas kergele või mõõdukale neerukahjustusele. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et kerge või mõõdukas neerukahjustus (hinnatuna kreatiniini kliirensiga) ei mõjuta mirdametiniibi ekspositsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kerge maksakahjustusega patsientidel ei näita olulist mõju ekspositsioonile.

Lapsed

Farmakokineetiline profiil lastel sarnaneb täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Mirdametiniib ei olnud genotoksiline bakterite pöördmutatsiooni (Ames) analüüsis või *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosoomaberratsiooni analüüsis, kuid oli ebamäärane *in vivo* mikrotuuma uuringus ja *in vivo* kromosoomaberratsiooni uuringus rottidel. Genotoksilisuse riski inimestel ei olnud kliinilises ekspositsioonivahemikus võimalik välistada.

Mirdametiniib ei olnud kartsinogeenne transgeensetel hiirtel annuses 5 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem inimese ekspositsioonist). Kuna genotoksilisuse riski inimestel ei olnud võimalik kliinilise ekspositsiooni juures välistada ja 2-aastane kartsinogeensusu uuring rottidel viiakse läbi ekspositsiooni juures, mis on väiksem kliinilisest ekspositsioonist, ei olnud võimalik välistada kartsinogeensusu riski.

Korduvannuste toksilisus

Suukaudsete korduvannuste toksilisuse uuringutes, mis viidi kuni 3 kuu jooksul läbi rottidel ja koertel, ilmnes MEK-i inhibeerimisest tingitud esmane toksilisus nahas ning seedetraktis annustes, mis jäid alla inimese ekspositsiooni. 3-kuulises mirdametiniibi uuringus rottidel annustes, mis olid ligikaudu ekvivalentsed inimese ekspositsiooniga, esines rottidel reieluu epifüüsi kasvuplaadi düsplaasia, pikkade toruluude metafüüsi luuüdi hüptsellulaarsus ja pikkade toruluude metafüüsi luutrabekulite paksenemine. Isasrotid olid nende toimete suhtes tundlikumad. Sellist toimet luudele ei täheldatud teistel liikidel (koerad, ahvid või hiired). Epifüüsi kasvuplaadi düsplaasia pöörduvust ei hinnatud. Rottidel täheldati süsteemset mineralisatsiooni ja okulaarseid leide (sarvkesta hägusus ja sarvkesta epiteeli atroofia või õhenemine) korduvannuste toksilisuse uuringutes annustega, mis olid väiksemad ekspositsioonist inimestel. Maksaensüümide sisalduse suurenemist (rotid) ja hepatotsellulaarset nekroosi (rotid, hiired ja koerad) täheldati ekspositsioonide juures, mis on sarnased kliinilise ekspositsiooniga. Kahenädalases uuringus makaakidel täheldati sapipõie toksilisust ekspositsioonidel, mis olid > 2,5 korra suuremad ekspositsioonist inimestel.

KNS-i toimeid täheldati koertel 3-kuulises uuringus ekspositsioonide juures, mis olid ligikaudu 1,5 korda suuremad ekspositsioonist inimestel. Need toimed, sealhulgas tasakaaluhäired ja treemorid, olid koertel pöörduvad ja mikroskoopiline korrelaat puudus.

Reproduktiivne ja arengutoksilisus

Isas- ja emasrottide fertiilsuse uuringus ei mõjutanud mirdametiniib kummagi soo paaritumisjõudlust või fertiilsust annustes kuni 1,0 mg/kg ööpäevas (ligikaudu ekvivalentne ekspositsiooniga inimestel soovitatavate annuste korral AUC põhjal). Kolmekuulises korduvannuste toksikoloogia uuringus rottidel põhjustas mirdametiniib munasarjade massi vähenemist ja suurenenud follikulaarseid tsüste, mis olid seotud kollaskehade arvu vähenemisega annustes $\geq 0,3$ mg/kg ööpäevas (0,5-kordne ekspositsioon inimestel), samuti testikulaarset hüptsellulaarsust ja munandimanuste vähenenud massi annustega 1 mg/kg ööpäevas (2,1-kordne ekspositsioon inimestel).

Esialgsetes embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringutes tiinetel rottidel ja küülikutel indutseeris mirdametiniibi suukaudne manustamine implantatsioonijärgset tiinuse katkemist (varased ja hilised resorptsioonid) ja loodete kehamassi vähenemist ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad ekspositsioonist inimestel soovitatavate annustega. Esialgses uuringus rottidega esines ühel lootel jäsemete väärarendeid annustes, mis olid 3,6 korda suuremad kui soovitatav inimesele manustatav annus. Mirdametiniibiga ei viidud läbi lõplikke embrüofetaalse arengu ning pre- ja postnataalse arengu uuringuid.

Fototoksilisus

Mirdametiniibi toime hiire fibroblastide *in vitro* tehtud fototoksilisuse analüüsis oli kliinilisest ekspositsioonist oluliselt kõrgemates kontsentratsioonides ebaselge ega akumulunud rottide nahas või silmades, mis näitab, et fototoksilisuse risk on mirdametiniibi kasutavatel patsientidel väike.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E572)

Kapsli kest

Želatiin (E441)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Briljantsinine (E133)

Trükivärv

Kaaliumhüdroksoid (E525)

Propüleenglükool (E1520)

Puhastatud vesi

Šellak (E904)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel kork ja alumiiniumfooliumist pitseerimisketas.

1 mg kõvakapslid on pappkarbis, mis sisaldab üht pudelit 42 kapsliga.

2 mg kõvakapslid on pappkarbis, mis sisaldab üht pudelit 42 või 84 kapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezmekly 1 mg dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Dispergeeruv tablett

Ovaalsed valged kuni valkjad dispergeeruvad tabletid (ligikaudu 6 mm × 9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „S“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ezmekly monoteerapiana on näidustatud sümptomaatiliste mitteopereeritavate pleksiformsete neurofibroomide (PN) raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) 2-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ezmeklyga võib alustada ainult NF1-ga seotud kasvajate diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Ezmekly soovitatav annus on 2 mg/m² kehapindala kohta kaks korda ööpäevas (ligikaudu iga 12 tunni tagant) iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval. Maksimaalne annus on 4 mg kaks korda ööpäevas (vt tabel 1).

Ezmekly on samuti müügil kõvakapslite ravimvormina. Dispergeeruvaid tablette soovitatakse kasutada patsientidel vanuses 2...< 6 aastat ja täiskasvanutel, kes ei ole võimelised kapsleid tervelt alla neelama. Alla 0,40 m² kehapindalaga patsientidele ei ole soovitatavat annust kindlaks määratud.

Tabel 1. Soovitatav annus keha pindala alusel

Kehapindala (BSA)	Soovitatav annus
0,40...0,69 m ²	1 mg kaks korda ööpäevas
0,70...1,04 m ²	2 mg kaks korda ööpäevas
1,05...1,49 m ²	3 mg kaks korda ööpäevas
≥ 1,50 m ²	4 mg kaks korda ööpäevas

Ravi kestus

Ravi Ezmeklyga tuleb jätkata kuni PN-i progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäänud annus

Kui Ezmekly annus jääb vahele, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal.

Oksendamine

Kui pärast Ezmekly manustamist hakkab patsient oksendama, ei tohi lisaannust võtta. Patsient peab järgmise annuse võtma ettenähtud ajal. Ravige oksendamist nii, nagu on kliiniliselt näidustatud, sealhulgas antiemeetikume kasutades.

Annuse kohandamine

Ezmekly manustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine või püsiv lõpetamine võib olla vajalik individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Soovitavad annuse vähendamised on toodud tabelis 2. Patsientidel, kes pärast üht annuse vähendamist Ezmeklyt ei talu, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Tabel 2. Soovitavad annuste vähendamised

Kehapindala (BSA)	Vähendatud annus	
	Hommik	Õhtu
0,40...0,69 m ²	1 mg üks kord päevas	
0,70...1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05...1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Selle ravimi kõrvaltoimetega seotud patsientide ravi on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitav annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime raskusaste ^a	Soovitav Ezmekly annuse kohandamine
Okulaarne toksilisus (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8)	
≤ 2. aste	Jätkake ravi. Kaaluge oftalmoloogilisi läbivaatusi iga 2...4 nädala tagant kuni paranemiseni.
≥ 3. aste	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Kui paranemine toimub ≤ 14 päeva jooksul, jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2). Kui paranemine toimub > 14 päeva jooksul, kaaluge ravi lõpetamist.
Iga raskusastmega asümptomaatiline võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (<i>retinal pigment epithelium detachment</i> , RPED)	Jätkake ravi. Oftalmoloogiliselt tuleb hinnata iga 3 nädala järel kuni lahenemiseni.
Sümptomaatiline RPED	Katkestage ravi kuni lahenemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Võrkkestaveeni sulgus (<i>retinal vein occlusion</i> , RVO)	Lõpetage ravi püsivalt.

Vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (<i>left ventricular ejection fraction, LVEF</i>) (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	
Asümptomaatiline, absoluutne LVEF-i vähenemine alla 20% ja suurem kui normi alumine piir.	Jätkake ravi.
Asümptomaatiline, absoluutne LVEF-i vähenemine 10% või rohkem ravieelsest väärtusest ja väiksem kui normi alumine piir.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Igasugune absoluutne LVEF-i vähenemine 20% või rohkem ravieelsest väärtusest.	Lõpetage ravi püsivalt.
Nahatoksilisus (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	
1. või 2. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Jätkake ravi.
Talumatu 2. astme või 3. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
3. astme või 4. astme akneformne dermatiit või mitte-akneformne lööve.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	
Talumatu 2. astme või 3. astme kõrvaltoime.	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2).
4. aste	Katkestage ravi kuni paranemiseni. Jätkake vähendatud annusega (vt tabel 2). Kaaluge ravi lõpetamist.

^a Riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*), versioon 5.0

Erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Kliinilised andmed 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ole annuse kohandamine soovitatav kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Ezmeklyt ei ole uuritud raske neerukahjustusega ($\text{CrCL} \geq 15$ kuni < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease, ESRD*) patsientidel ja seetõttu ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ole annuse kohandamine soovitatav kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $> \text{ULN}$ (normi ülemine piir) kuni $1,5 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiin $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$) patsientidel. Ezmeklyt ei ole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ezmekly ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ezmekly on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Dispergeeruvaid tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Ezmekly dispergeeruvaid tablette võib neelata tervelt või kui terve tableti manustamine ei ole võimalik, saab need enne suukaudset manustamist annustamistopsis vees lahustada. Ezmekly suukaudset suspensiooni saab samuti manustada enteralse toitmissondi kaudu. Suukaudse suspensiooni ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

Ezmekly on samuti müügil kapslite ravimvormina. Dispergeeruvaid tablette soovitatakse kasutada patsientidel vanuses 2...< 6 aastat ja täiskasvanutel, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Okulaarne toksilisus

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid igasuguste uute nägemishäirete tekkest. Kliinilistes uuringutes Ezmeklyt saanud täiskasvanud patsientidel teatati sageli võrkkestaveeni sulgusest (RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumisest (RPED) (vt lõik 4.8).

Oftalmoloogiline hindamine on lastel, noorukitel ja täiskasvanutel vajalik enne ravi alustamist, regulaarsete intervallidega ravi ajal ja iga kord, kui patsient teatab uuest või süvenevast nägemise muutusest, näiteks ähmasest nägemisest. Silma kõrvaltoimete korral tuleb nende raskusastme alusel ravi mirdametiniibiga katkestada ja seejärel annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada. RVO diagnoosimisel tuleb ravi mirdametiniibiga püsivalt lõpetada. Sümptomaatilise RPED diagnoosimisel tuleb ravi mirdametiniibiga katkestada kuni lahenemiseni ja ravi jätkamisel annust vähendada. Patsientidel, kellel on diagnoositud RPED ilma nägemisteravuse vähenemiseta, võib ravi jätkata, kuid oftalmoloogiliselt tuleb hinnata iga 3 nädala järel kuni lahenemiseni (vt lõik 4.2).

Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon (LVEF)

Uuringus ReNeu esines LVEF-i asümptomaatiline vähenemine $\geq 10\%$ ravieelsest väärtusest 16%-l täiskasvanud patsientidest ja 27%-l lapspatsientidest. Kliinilistes uuringutes olid kõik LVEF-i vähenemise juhud täiskasvanud või lapspatsientidel asümptomaatilised (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel on anamneesis LVEF-i häire või ravieelne väljutusfraktsioon, mis on väiksem kui raviasutuse normi alumine piir (*lower limit of normal*, LLN), ei ole uuritud. Ravieelsete väärtuste määramiseks tuleb LVEF-i hinnata ehk kardioograafia abil enne ravi alustamist, iga 3 kuu järel esimese aasta jooksul ja seejärel siis, kui see on kliiniliselt näidustatud. Enne ravi alustamist peab patsientide väljutusfraktsioon olema suurem kui raviasutuse LLN.

LVEF-i vähenemise korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Nahatoksilisus

Uuringus ReNeu on teatatud naha kõrvaltoimetest, sealhulgas lööbest (akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed), kuivast nahast, sügelusest, ekseemist ja juuste muutustest (vt lõik 4.8).

Patsiendid peavad ühendust võtma oma arsti või meditsiiniõega, kui neil tekivad mingid nahareaktsioonid. Nahatoksilisuse esimeste nähtude ilmnemisel tuleb alustada toetavat ravi, nt pehmendavate kreemide kasutamist. Ravi mirdametiniibiga tuleb katkestada, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada kõrvaltoime raskusastme alusel (vt lõik 4.2).

Kartsinogeensuse risk

Kliinilise ekspositsiooni vahemikus ei saa välistada võimalikku kartsinogeensuse riski inimestel (vt lõik 5.3).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Mirdametiniibi ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Nii viljakas eas meestele kui ka naistele tuleb soovitada, et nad kasutaksid tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks dispergeeruv tablett sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoimeid puudutavaid uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.2).

Teiste ravimite toimed mirdametiniibi farmakokineetikale

In vitro uuringud näitasid, et mirdametiniibi metaboliseerivad mitmed uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) ja karboksüülesterase *carboxyl esterase*, (CES) ensüümid. Kliinilisi uuringuid, mis hindaksid nende ensüümide tugeva indutseerija ja inhibiitori toimet, ei ole läbi viidud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik mirdametiniibi samaaegsel kasutamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt kas indutseerivad või inhibeervad neid ensüüme: probenetsiid, diklofenak (UGT inhibiitorid), rifampitsiin (UGT indutseerija) (vt lõik 5.2).

Mirdametiniibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mirdametiniibi toimet süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite ekspositsioonile ei ole hinnatud. Seetõttu tuleb süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada täiendava barjäärmeetodi kasutamist (vt lõik 4.6).

Maohappesisaldust vähendavate ainete toime mirdametiniibile

Mirdametiniibi kombinatsioon prootonpumba inhibiitoritega, antatsiididega või H₂-retseptori antagonistidega ei ole eeldatavasti kliiniliselt oluline, sest mirdametiniibi lahustumine ei sõltu pH-st. Ezmeklyt võib piiranguteta kasutada samal ajal mao pH-d modifitseerivate ravimitega (st H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb öelda, et Ezmekly võib kahjustada loodet ja Ezmekly võtmise ajal tuleb rasestumist vältida. Rasestumisvõimelistele naistele soovitatakse enne ravi alustamist teha rasedustest. Nii viljakas eas naistele kui ka meestele tuleb soovitada, et nad kasutaksid tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vastavalt 6 kuu ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust. Mirdametiniibi toimet süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite

ekspositsioonile ei ole hinnatud, mistõttu süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele tuleb soovitada barjäärimeetodi lisamist.

Rasedus

Mirdametiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ezmeklyt ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui Ezmeklyt saav naispatsient või Ezmeklyt saava meespatsiendi naispartner rasestub, tuleb hinnata võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas mirdametiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul lapsele ei saa välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal Ezmeklyga lõpetada ja seda ei tohi jätkata 1 nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib Ezmekly kahjustada viljakas eas meeste ja naiste fertiilsust. Toimete pöördumus isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele ei ole teada (vt lõik 5.3). Mirdametiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ezmekly võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal mirdametiniibiga on teatatud kurnatusest ja ähmasest nägemisest (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad need sümptomid, peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

NF1-ga täiskasvanud patsientide hulgas olid kõige sagedamad igas raskusastmes kõrvaltoimed akneformne dermatiit (83%), kõhulahtisus (55%), iiveldus (55%), vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (47%), lihaste ja luude valu (41%), oksendamine (37%) ning kurnatus (36%). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele > 1 täiskasvanud patsiendil, olid akneformne dermatiit, kõhulahtisus, iiveldus, lööve ja oksendamine. Teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest: kõhuvalu (3%), lihaste ja luude valu (1,3%) ning võrkkestaveeni sulgus (1,3%).

NF1-ga lapsipatsientide hulgas olid kõige sagedamad igas raskusastmes kõrvaltoimed vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (59%), kõhulahtisus (53%), akneformne dermatiit (43%), lihaste ja luude valu (41%), kõhuvalu (40%), oksendamine (40%) ning peavalu (36%). Teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest: lihaste ja luude valu (1,7%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Mirdametiniibi ohutusprofiil on määratud pärast 75 täiskasvanust ja 58 lapsest koosneva kombineeritud ohutuspopulatsiooni hindamist, kellele manustati 2 mg/m² kaks korda ööpäevas iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval. See patsientide kogum koosnes 114 patsiendist (58 täiskasvanut, 56 last) uuringus ReNeu (keskne andmekogum) ja 19 patsiendist (17 täiskasvanut, 2 last) uuringus NF-106.

Täiskasvanute hulgas (N = 75) oli mirdametiniibiga ravi kogukestuse mediaan 18,7 kuud (vahemik: 0,4...45,6 kuud).

Laste hulgas (N = 58, sealhulgas 32 patsienti vanuses $\geq 2 \dots 11$ aastat) oli mirdametiniibiga ravi kogukestuse mediaan 21,9 kuud (vahemik: 1,6...40,1 kuud).

Tabelis 4 on esitatud ohutuspopulatsioonis tuvastatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside (*system organ class*, SOC) kaupa. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid järjestatud esinemissageduse vähenemise järgi, seejärel raskusastme vähenemise järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 4. Ohutuspopulatsioonis teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Täiskasvanud (N = 75)		Lapsed (N = 58)	
		Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus	Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusast med)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Paronühhia	Sage (3%)	-	Väga sage (33%)	-
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (16%)	Sage (1%)	Väga sage (36%)	Sage (2%)
Silma kahjustused	Ähmane nägemine	Sage (9%)	-	Sage (7%)	-
	Võrkkestaveeni sulgus	Sage (3%)	Sage (1%)	-	-
	RPED (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine)	Sage (1%)	-	-	-
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (55%)	-	Väga sage (53%)	Sage (5%)
	Iiveldus	Väga sage (55%)	-	Väga sage (29%)	-
	Oksendamine	Väga sage (37%)	-	Väga sage (40%)	-
	Kõhuvalu ^a	Väga sage (20%)	Sage (4%)	Väga sage (40%)	Sage (3%)
	Kõhukinnisus	Väga sage (19%)	-	Väga sage (10%)	-
	Suukuivus	Sage (7%)	-	-	-
	Stomatiit ^b	Sage (5%)	-	Väga sage (19%)	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akneformne dermatiit	Väga sage (83%)	Sage (7%)	Väga sage (43%)	Sage (2%)
	Lööve ^c	Väga sage (17%)	Sage (1%)	Väga sage (33%)	Sage (2%)
	Nahakuivus	Väga sage (13%)	-	Väga sage (17%)	-

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Täiskasvanud (N = 75)		Lapsed (N = 58)	
		Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusastm ed)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus	Üldine sagedus (kõik CTCAE raskusast med)	CTCAE 3. ja kõrgema astme sagedus
	Alopeetsia	Väga sage (12%)	-	Väga sage (14%)	-
	Sügelus	Väga sage (13%)	-	Väga sage (12%)	-
	Ekseem	Sage (3%)	-	Väga sage (14%)	-
	Juuksevärvi muutused	Sage (1%)	-	Väga sage (12%)	-
	Ebanormaalne juuste tekstuur	Sage (1%)	-	Sage (5%)	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihase- ja luuvalu ^d	Väga sage (41%)	Sage (7%)	Väga sage (41%)	Sage (2%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kurnatus	Väga sage (36%)	Sage (1%)	Väga sage (12%)	-
	Perifeerne turse ^e	Väga sage (12%)	-	Sage (5%)	-
Uuringud	Kreatiinfosfokina asi sisalduse suurenemine veres	Väga sage (47%)	Sage (3%)	Väga sage (59%)	Sage (5%)
	ASAT-i sisalduse suurenemine	Väga sage (16%)	-	Sage (9%)	-
	Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres	Väga sage (14%)	-	Väga sage (24%)	-
	Väljutusfraktsioo ni vähenemine	Väga sage (12%)	-	Väga sage (26%)	Sage (2%)
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Sage (8%)	Sage (1%)	Väga sage (30%)	Väga sage (11%)
	Leukotsüütide arvu vähenemine	Sage (7%)	-	Väga sage (39%)	-
	ALAT-i sisalduse suurenemine	Sage (7%)	-	Väga sage (21%)	-

^a Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu ja ülakõhuvalu.

^b Stomatiit hõlmab stomatiiti, suuhaavandeid, aftoosseid haavandeid.

^c Lööve hõlmab löövet, makulopapulooset löövet, pustulooset löövet, erütematooset löövet, papulooset löövet, eksfoliativset löövet, paapuleid, makulooset löövet, sügelevat löövet.

^d Lihase- ja luuvalu hõlmab lihase- ja luuvalu, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, rindkere lihase- ja luuvalu, kaelavalu, mittekardiaalset rindkerevalu, artralgiat, luuvalu.

^e Perifeerne turse hõlmab perifeerset turset, perifeerset paistetust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Okulaarne toksilisus

Uuringus ReNeu täheldati võrkkestaveeni sulgust (RVO) 3%-l täiskasvanud patsientidest, sealhulgas 3. astme RVO-d 1,7%-l patsientidest, mis põhjustas ravi püsiva lõpetamise. Asümptomaatiline 1. astme võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED) esines 1,7%-l patsientidest ja seda raviti annust muutmata. Nägemise ähmastumisest teatas 12% täiskasvanud patsientidest. Mediaanaeg okulaarse toksilisuse esmase ilmnemiseni täiskasvanutel oli 147 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 267 päeva. Nendest täiskasvanutest teatas 38% okulaarse toksilisuse lahenemisest, samas kui 25% teatas sündmuste lahenemisest jääknähtudega.

Nägemise ähmastumisest teatas 7% lapspatsientidest. Mediaanaeg nägemise ähmastumise esmase ilmnemiseni lastel oli 161 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 29 päeva. Kõik lapsed teatasid nägemise ähmastumise lahenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon (LVEF)

Uuringus ReNeu teatati LVEF-i asümptomaatilise vähenemisest 16%-l täiskasvanutest. Neist patsientidest ainult üks teatas LVEF-ist kuni < 50%, mis viis ravi lõpetamiseni. Sellele järgnes normaalsete väärtuste taastumine. Ülejäänud vähenenud LVEF-iga täiskasvanud patsientidest viiel katkestati ravimi kasutamine ja ühel patsiendil vähendati annust. Mediaanaeg LVEF-i vähenemise esmase ilmnemiseni täiskasvanutel oli 70 päeva. LVEF-i vähenemine lahenes 89%-l täiskasvanud patsientidest.

Uuringus ReNeu teatati LVEF-i asümptomaatilise vähenemisest 27%-l lastest. Neist patsientidest teatas üks LVEF-ist kuni < 50%, millele järgnes normaalsete väärtuste taastumine annust muutmata. Ühel patsiendil oli 3. astme LVEF-i vähenemine, mis lahenes annust muutmata, ja teisel patsiendil 2. astme LVEF-i vähenemisega katkestati annustamine. Ülejäänud 12 patsiendil olid LVEF-i vähenemine 2. raskusastmega ja ühegi puhul neist ei tuvastatud midagi seoses uuringuravimiga. Mediaanaeg LVEF-i vähenemise esmase ilmnemiseni lastel oli 132 päeva. LVEF-i vähenemine lahenes 67%-l lastest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nahatoksilisus

Uuringus ReNeu esinesid akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed 90%-l täiskasvanud patsientidest. 3. astme akneformne dermatiit ja muud lööbed esinesid vastavalt 9%-l ja 1,7%-l täiskasvanud patsientidest. Lööbed põhjustasid ravi katkestamise 10%-l täiskasvanutest ja annuse vähendamise 10%-l täiskasvanutest. Mediaanaeg lööвете esmase ilmnemiseni täiskasvanud patsientidel oli 9 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 115 päeva. Nendest täiskasvanud patsientidest 33 (64%) teatasid oma lööbe lahenemisest, 3 (6%) teatasid lahenemisest järelnähtudega ja 8 (15%) teatasid, et nende lööbed on lahenemas.

Uuringus ReNeu esinesid akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed 70%-l lapspatsientidest. 3. astme akneformne dermatiit ja mitte-akneformsed lööbed esinesid vastavalt 1,8%-l ja 1,8%-l. Lööbed põhjustasid ravi katkestamise 4%-l lapspatsientidest ja annuse vähendamise 4%-l lapspatsientidest. Akneformne dermatiit esines suurema sagedusega patsientidel vanuses 12...17 aastat, samas kui muud lööbed esinesid suurema sagedusega patsientidel vanuses 2...11 aastat. Mediaanaeg lööвете esmase ilmnemiseni lastel oli 15 päeva. Mediaanaeg lahenemiseni oli 155 päeva. Nendest lapspatsientidest 27 (69%) teatasid oma lööbe lahenemisest ja 3 (8%) teatasid, et nende lööbed on lahenemas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lihase- ja luuvalu

Uuringus ReNeu teatasid lihase- ja luuvalust (sealhulgas lihase- ja luuvalu, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, rindkere lihase- ja luuvalu, kaelavalu, mitteakardiaalne rindkerevalu, artralgia ja luuvalu) 41% täiskasvanud ja 41% lapspatsientidest. Lihase- ja luuvalu raviks kasutatavad samaaegsed ravimid hõlmasid mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mitteopioidseid valuvaigisteid ja glükokortikoidide. Lihase- ja luuvalu tuleb ravida kliiniliste näidustuste kohaselt.

ASAT-i ja ALAT-i sisalduse suurenemine

Uuringus ReNeu täheldati ALAT-i sisalduse suurenemise laboratoorseid nihkeid 9%-l täiskasvanud ja 21%-l lapsedpatsientidest. ASAT-i sisalduse suurenemise laboratoorseid nihkeid täheldati 18%-l täiskasvanud ja 9%-l lapsedpatsientidest. Kõik sündmused olid kerge kuni mõõduka raskusega ja 3. astme sündmustest ei teatatud. ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemine ei põhjustanud ravi lõpetamist, annuse vähendamist ega ravi katkestamist. Jälgige ning ravige ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemist kliiniliste näidustuste kohaselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida ning rakendada toetavat ravi koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Dialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MEK) inhibiitorid, ATC-kood: L01EE05

Toimemehhanism

Mirdametiniib on mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaaside 1 ja 2 (MEK1/2) selektiivne mittekonkureeriv inhibiitor. Mirdametiniib blokeerib MEK-i aktiivsuse ja roti sarkoomi (RAS)-kiiresti aktseleeruva fibrosarkoomi (RAF)-MEK-i raja. Seetõttu blokeerib MEK-i inhibeerimine nende kasvajakude proliferatsiooni ja ellujäämise, milles RAF-MEK-ekstratsellulaarse kinaasi (*extracellular related kinase*, ERK) rada on aktiveeritud.

Kliiniline efektiivsus

Mirdametiniibi efektiivsust hinnati 114 patsiendil uuringus ReNeu, mis oli mitmekeskuseline avatud ühe ravirühmaga II faasi uuring ≥ 2 -aastastel patsientidel olulist haigestumust põhjustava sümptomaatilise mitteopereeritava NF1-PN-iga. Mitteopereeritav PN oli määratletud kui PN, mida ei ole võimalik kirurgiliselt täielikult eemaldada olulise haigestumise riskita, mis on tingitud PN-i paiknemisest eluliselt tähtsate struktuuride ümber või vahetus läheduses, invasiivsusest või PN-i ulatuslikust vaskulaarsusest. Patsiendid said Ezmeklyt 2 mg/m² suu kaudu kaks korda ööpäevas iga 28-päevase tsükli esimesel 21 päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku sai Ezmeklyt 58 täiskasvanud patsienti. Mediaanvanus oli 34,5 aastat (vahemik 18...69 aastat); 85% olid valgest rassist, 64% olid naissoost ja 3,4% olid üle 65-aastased. Ligikaudu pooltel patsientidest (53%) oli uuringusse kaasamisel progresseeruv PN, 48%-l oli kasvaja peas ja kaelas ning 69%-l oli tehtud varasem operatsioon. Kõikidel patsientidel esines märkimisväärne haigestumine. Kõige sagedamini teatati valust (90%), moonutusest või suurest deformiteedist (52%) ja motoorsest funktsioonihäirest (40%).

Kokku 56 last said Ezmeklyt: 57% olid vanuses 2...11 aastat ja 43% olid vanuses 12...17 aastat. Mediaanvanus oli 10,0 aastat (vahemik 2...17 aastat); 66% olid valgest rassist ja 54% olid naissoost. Pooltel patsientidest (50%) oli kasvaja peas ja kaelas, enamikul patsientidest oli progresseeruv PN uuringusse kaasamisel (63%) ja 36%-l oli tehtud varasem operatsioon. Enamikul patsientidest (96%) esines märkimisväärne haigestumine. Kõige sagedamini teatati valust (70%), moonutusest või suurest deformiteedist (50%) ja motoorsest funktsioonihäirest (27%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mis määratleti kui täieliku ravivastusega (siht-PN-i kadumine) patsientide protsent, või kinnitatud osaline ravivastus (PN-i mahu vähenemine $\geq 20\%$, mida kinnitati järjestikustel kasvaja hindamistel ligikaudu iga nelja tsükli järel 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis). Kasvaja ravivastuse staatust hinnati pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise (*blinded independent central review*, BICR) abil ligikaudu iga nelja tsükli järel volumeetrilise magnetresonantstomograafia (MRT) analüüsiga. Objektiivset ravivastuse määra hinnati neurofibromatoosi ja švannomatoosi ravivastuse hindamise (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) kriteeriumide alusel osalise ravivastuse või täieliku ravivastuse kahe järjestikuse hindamisega BICR-i poolt 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis.

Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravivastuse kestus patsientidel, kes saavutasid kinnitatud objektiivse ravivastuse.

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 5. Mediaanaeg ravivastuse ilmnemiseni oli 7,8 kuud (vahemik: 4,0...19,0 kuud) täiskasvanute kohordis ja 7,9 kuud (vahemik: 4,1...18,8 kuud) laste kohordis. Ravivastuse mediaankestust ei saavutatud kummaski kohordis.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused uuringus ReNeu

	Täiskasvanud (N = 58)	Lapsed (N = 56)
BICR-i kinnitatud objektiivne ravivastuse määr REiNS-i alusel^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Kinnitatud täielik ravivastus, n (%)	0	0
Kinnitatud osaline ravivastus, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Ravivastuse kestus		
DoR ≥ 12 kuud ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 kuud ^d	12 (50%)	14 (48%)

Lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamine; REiNS = neurofibromatoosi ja švannomatoosi ravivastuse hindamine; DoR (*duration of response*) = ravivastuse kestus

^a Kinnitatud objektiivne ravivastus oli määratletud kui osalise ravivastuse või täieliku ravivastuse kaks järjestikust hindamist BICR-i poolt 2...6 kuu jooksul 24-tsüklilises ravifaasis.

^b Patsiente, kellel ei olnud pärast uuringu algust tehtud MRT-uuringut või kellel ei olnud kinnitatud objektiivset ravivastust, käsitleti kui ravile mittereageerinuid.

^c Saadud Clopperi-Pearsoni käsitle alusel.

^d Ravivastuse kestust (andmete seisuga kuupäev juuni 2024) hinnati Kaplani-Meieri käsitle alusel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mirdametiniibi farmakokineetikat uuriti tervetel inimestel, NF1-PN-iga patsientidel ja kaugelearenenud vähiga patsientidel.

Imendumine

Pärast suukaudseid hulgiannuseid 2 mg/m² kaks korda ööpäevas oli C_{max}-i ja AUC_{last}-i geomeetriline keskmine [geomeetriline protsentuaalne variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV)] NF1-PN-iga täiskasvanud osalejatel vastavalt 188 ng/ml (52%) ja 431 ng (43%) × h/ml. Pärast suu kaudu annustamist saavutas mirdametiniib maksimaalse tasakaalukontsentratsiooni (T_{max}) ligikaudu üks tund pärast annustamist.

Toidu mõju

Tervetele täiskasvanutele 20 mg mirdametiniibi üksikannuse manustamine koos suure rasvasisalduse ja suure kalorisaldusega toiduga põhjustas 43% väiksema C_{max}-i, samas kui kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (*area under the concentration-time curve*, AUC) oluliselt ei muutunud (AUC_{inf} vähenes 7%). Aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (T_{max}) hilines ligikaudu 3 tundi. Toimet C_{max}-ile ei peeta kliiniliselt oluliseks toime puudumise tõttu kogekspositsioonile.

Jaotumine

Pärast 4 mg [¹⁴C]mirdametiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele osalejatele oli mirdametiniibi keskmine näiv jaotusruumala 255 l. Seandumine inimese plasmavalkudega on > 99%. Mirdametiniib seondub peamiselt inimese seerumi albumiiniga (> 99%). Seandumine α1-happelise glükoproteiiniga (AAG) oli vahemikus 17,2...54,3%. Mirdametiniibi vere/plasma suhe on 0,61.

Biotransformatsioon

Mirdametiniib metaboliseeritakse suures osas glükuronidatsiooni, hüdrolüüsi ja oksüdatsiooni teel uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) ning karboksüülesteri (carboxyl esterase, CES) ensüümide poolt, andes tulemuseks vastavalt M22 (sekundaarne O-glükuronidmetaboliit) ja M15 (karboksüülhappe metaboliit). Vähem kui 10% eritub muutumatul kujul.

Koostoimed

Mirdametiniibi toime CYP450 ensüümidele

In vitro ei ole mirdametiniib, M15 ja M22 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitorid. Mirdametiniib ja M22 ei inhibeeri CYP2C8-t ega CYP2C9-t. M15 on *in vitro* CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor, kuid kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides on inhibeerimise potentsiaal väike. *In vitro* ei ole mirdametiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 indutseerija. Mirdametiniib on CYP3A4 indutseerija *in vitro*, siiski esineb kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides CYP3A4 induktsiooni väike potentsiaal.

Mirdametiniibi toime UDP-glükuronosüültransferaasile (UGT)

In vitro ei ole mirdametiniib kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides isovormide UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ja UGT2B15 inhibiitor. *In vitro* ei olnud M15 isovormide UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ega UGT2B17 inhibiitor. M15 on *in vitro* UGT1A1, UGT1A9 ja UGT2B7 inhibiitor, kuid kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides on inhibeerimise potentsiaal väike.

Mirdametiniibi toime ravimite transporteritele

In vitro ei inhibeeri mirdametiniib ja M15 rinnavähi resistentsusvalku (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 MATE1 ega MATE2K transportereid.

In vitro ei inhibeeri M22 P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ega MATE2K transportereid. *In vitro* uuringute põhjal inhibeerib M22 transportereid BCRP, OATP1B1 ja OATP2B1, kuid selle mõju kliinilist olulisust ei ole võimalik kindlaks teha, kuna M22 maksimaalne plasmakontsentratsioon ja valkudega seondumus ei ole täpselt teada.

In vitro uuringute põhjal on mirdametiniib BCRP ja P-gp transporterite ning M15 BCRP substraat, kuid tõenäoliselt ei ole see kliiniliselt oluline.

Eritumine

Pärast 4 mg radioaktiivselt märgistatud mirdametiniibi üksikannuse manustamist tervetele täiskasvanutele leiti 68% annusest uriinist (0,7% muutumatul kujul) ja 27% roojast (8,7% muutumatul kujul uriinis ja roojas). Keskmine terminaalne poolväärtusaeg on 28 tundi. Näiv süsteemne kliirens (CL/F) on 6,34 l/h.

Lineaarsus

Mirdametiniibi ekspositsioon, mõõdetuna C_{max} -i ja AUC_{tau} abil, suurenes üldiselt annusega proportsionaalselt annuste korral 1 mg 1...2 korda ööpäevas kuni 30 mg 2 korda ööpäevas. Lineaarset seost annuse ja ekspositsiooni vahel kinnitati populatsiooni farmakokineetiliste analüüsidega annusevahemikus 1...20 mg mirdametiniibi 2 korda ööpäevas. Keskmine kuhjumise suhe oli vahemikus 1,1...1,9 annuste 1...30 mg korral.

NF1-PN-iga patsientidel saavutatakse püsikontsentratsioon keskmiselt ligikaudu 6 päeva jooksul pärast korduvat manustamist.

Erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei mõjuta vanus (2...86 aastat), sugu ja rass (72% valged, 11% mustanahalised või afroameeriklased ja 12% asiaadid) märkimisväärselt mirdametiniibi farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide kohta andmed puuduvad.

Mirdametiniibi kliinilistes uuringutes osalesid patsiendid kreatiniini kliirensiga, mis viitas kergele või mõõdukale neerukahjustusele. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et kerge või mõõdukas neerukahjustus (hinnatuna kreatiniini kliirensiga) ei mõjuta mirdametiniibi ekspositsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kerge maksakahjustusega patsientidel ei näita olulist mõju ekspositsioonile.

Lapsed

Farmakokineetiline profiil lastel sarnaneb täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Mirdametiniib ei olnud genotoksiline bakterite pöördmutatsiooni (Ames) analüüsis või *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosoomaberratsiooni analüüsis, kuid oli ebamäärane *in vivo* mikrotuuma uuringus ja *in vivo* kromosoomaberratsiooni uuringus rottidel. Genotoksilisuse riski inimestel ei olnud kliinilises ekspositsioonivahemikus võimalik välistada.

Mirdametiniib ei olnud kartsinogeenne transgeensetel hiirtel annuses 5 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem inimese ekspositsioonist). Kuna genotoksilisuse riski inimestel ei olnud võimalik kliinilise ekspositsiooni juures välistada ja 2-aastane kartsinogeensusu uuring rottidel viiakse läbi ekspositsiooni juures, mis on väiksem kliinilisest ekspositsioonist, ei olnud võimalik välistada kartsinogeensusu riski.

Korduvannuste toksilisus

Suukaudsete korduvannuste toksilisuse uuringutes, mis viidi kuni 3 kuu jooksul läbi rottidel ja koertel, ilmnes MEK-i inhibeerimisest tingitud esmane toksilisus nahas ning seedetraktis annustes, mis jäid alla inimese ekspositsiooni. Kolmekuulises mirdametiniibi uuringus rottidel annustes, mis olid ligikaudu ekvivalentsed inimese ekspositsiooniga, esines rottidel reieluu epifüüsi kasvuplaadi düsplaasia, pikkade toruluude metafüüsi luuüdi hüpotsellulaarsus ja pikkade toruluude metafüüsi luutrabekulite paksenemine. Isasrotid olid nende toimete suhtes tundlikumad. Sellist toimet luudele ei täheldatud teistel liikidel (koerad, ahvid või hiired). Epifüüsi kasvuplaadi düsplaasia pöörduvust ei hinnatud. Rottidel täheldati süsteemset mineralisatsiooni ja okulaarseid leide (sarvkesta hägusus ja sarvkesta epiteeli atroofia või õhenemine) korduvannuste toksilisuse uuringutes annustega, mis olid väiksemad ekspositsioonist inimestel.

Maksaensüümide sisalduse suurenemist (rotid) ja hepatotsellulaarset nekroosi (rotid, hiired ja koerad) täheldati ekspositsioonide juures, mis on sarnased kliinilise ekspositsiooniga. Kahenädalases uuringus makaakidel täheldati sapipõie toksilisust ekspositsioonidel, mis olid > 2,5 korda suuremad ekspositsioonist inimestel.

KNS-i toimeid täheldati koertel 3-kuulises uuringus ekspositsioonide juures, mis olid ligikaudu 1,5 korda suuremad ekspositsioonist inimestel. Need toimed, sealhulgas tasakaaluhäired ja treemorid, olid koertel pöörduvad ja mikroskoopiline korrelaat puudus.

Reproduktiivne ja arengutoksilisus

Isas- ja emasrottide fertiilsuse uuringus ei mõjutanud mirdametiniib kummagi soo paaritumisjõudlust või fertiilsust annustes kuni 1,0 mg/kg ööpäevas (ligikaudu ekvivalentne ekspositsiooniga inimestel soovitatavate annuste korral AUC põhjal). Kolmekuulises korduvannuste toksikoloogia uuringus rottidel põhjustas mirdametiniib munasarjade massi vähenemist ja suurenenud follikulaarseid tsüste, mis olid seotud kollaskehade arvu vähenemisega annustes $\geq 0,3$ mg/kg ööpäevas (0,5-kordne ekspositsioon inimestel), samuti testikulaarset hüpotsellulaarsust ja munandimanuste vähenenud massi annustega 1 mg/kg ööpäevas (2,1-kordne ekspositsioon inimestel).

Esialgsetes embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringutes tiinetel rottidel ja küülikutel indutseeris mirdametiniibi suukaudne manustamine implantatsioonijärgset tiinuse katkemist (varased ja hilised resorptsioonid) ja loodete kehamassi vähenemist ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad ekspositsioonist inimestel soovitatavate annustega. Esialgses uuringus rottidega esines ühel lootel jäsemete väärarendeid annustes, mis olid 3,6 korda suuremad kui soovitatav inimesele manustatav annus. Mirdametiniibiga ei viidud läbi lõplikke embrüofetaalse arengu ning pre- ja postnataalse arengu uuringuid.

Fototoksilisus

Mirdametiniibi toime hiire fibroblastide *in vitro* tehtud fototoksilisuse analüüsis oli kliinilisest ekspositsioonist oluliselt suuremates kontsentratsioonides ebaselge ega akumuliseerunud rottide nahas või silmades, mis näitab, et fototoksilisuse risk on mirdametiniibi kasutataval patsientidel väike

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Sukraloos (E955)
Magneesiumstearaat (E572)

Viinamarja lõhna- ja maitseaine
Kuivatatud vedel glükoos
Looduslik lõhna- ja maitseaine
Modifitseeritud maisitärklis (E1422)
Triatsetiin (E1518)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

42 kuud.
Kuus tundi pärast tablettide lahustamist vees.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel kork ja alumiiniumfooliumist pitseerimisketas. Pudelid sisaldavad vatitupsu.

Pappkarp, mis sisaldab üht pudelit 42 või 84 disperseeruva tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suukaudse suspensiooni valmistamine

Patsiente tuleb juhendada, et nad lahustaksid kogu ettenähtud arvu disperseeruvaid tablette väikeses koguses joogivees (ligikaudu 5...10 ml) annustamistopsis, kui annustatakse suukaudse suspensioonina. Vedelikku tuleb ettevaatlikult segada, kuni kõik tükid on lahustunud, ja manustada suu kaudu. Alternatiivselt võib vedeliku tõmmata suukaudsesse suusüstlasse ja manustada.

Suukaudse suspensiooni manustamine annustamistopsiga

Pärast annustamistopsist või suukaudsest suusüstlasse suspensiooni allaneelamist tuleb annustamistops (või süstal) loputada väikese koguse lisajoogiveega (ligikaudu 5...10 ml) ja manustada, et tagada kogu annuse võtmine. Annust tohib valmistada ainult vett kasutades.

Suukaudse suspensiooni manustamine enteraalse toitmissondi kaudu

Enteraalse toitmissondi kaudu manustamisel peab tervishoiutöötaja valima sobiva müügiloleva mao- või nasogastraalse sondi (suurus 8 F või suurem). On tõestatud, et suukaudse suspensiooniga sobivad enteraalsed toitmissondid, mis on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC) ja polüüreetaanist (PUR). Suukaudne suspensioon tuleb tõmmata süstlasse pärast lahustamist 5...10 ml vees, nagu on kirjeldatud eespool, ja süstida enteraalsesse toitmissondi nii, et süstal oleks paigutatud horisontaalselt. Pärast suukaudse suspensiooni manustamist tõmmake süstlasse veel 5...10 ml vett ja süstige see toitmissondi, et tagada allesjäänud ravimijääkide manustamine patsiendile.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 17. juuli 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksamaa

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et kinnitada mirdametiniibi efektiivsust ja ohutust sümptomaatiliste mitteopereeritavate pleksiformsete neurofibroomide (PN) raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) 2-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel, peab müügiiloa hoidja esitama uuringu MEK-NF-201 värskendatud analüüsi andmete kuupäevaga 22. detsember 2028, mis sisaldab täiendavat 5-aastast jälgimist.	August 2033
Mittesekkuv müügiiloa andmise järgne ohutusuuring (PASS): Et kinnitada mirdametiniibi efektiivsust ja ohutust sümptomaatiliste mitteopereeritavate pleksiformsete neurofibroomide (PN) raviks 1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) 2-aastastel ja vanematel lastel ning täiskasvanud patsientidel, peab müügiiloa hoidja läbi viima uuringu NF1-ga patsientidel, kellele on määratud vähemalt üks mirdametiniibi annus ja kes on mirdametiniibiga alustamisel vähemalt 2 aasta vanune, ning esitama selle andmed.	Juuni 2029

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**1 MG KAPSLID, PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ezmekly 1 mg kõvakapslid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel
42 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Ärge poolitage, purustage ega närige kapsleid.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1950/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ezmekly 1 mg kapsel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

1 MG KAPSLID, PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezmekly 1 mg kapslid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kapslid
42 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Ärge poolitage, purustage ega närige kapsleid.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Europe B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1950/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**2 MG KAPSLID, PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ezmekly 2 mg kõvakapslid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel
42 kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Ärge poolitage, purustage ega närige kapsleid.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ezmekly 2 mg kapsel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

2 MG KAPSLID, PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezmekly 2 mg kapslid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 2 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Kapslid
42 kapslit
84 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Ärge poolitage, purustage ega närige kapsleid.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Europe B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1950/004 42 kapslit

EU/1/25/1950/005 84 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**1 MG DISPERGEERUVAD TABLETID, PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ezmekly 1 mg dispergeeruvad tabletid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Dispergeeruv tablett
42 dispergeeruvat tabletti
84 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tervelt alla või lahustage vees.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1950/001 42 dispergeeruvat tabletti
EU/1/25/1950/002 84 dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ezmekly 1 mg dispergeeruvad tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
1 MG DISPERGEERUVAD TABLETID, PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezmekly 1 mg dispergeeruvad tabletid
mirdametiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Dispergeeruv tablett
42 dispergeeruvat tabletti
84 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tervelt alla või lahustage vees.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Europe B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1950/001 42 dispergeeruvat tabletti

EU/1/25/1950/002 84 dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ezmekly 1 mg kõvakapslid

Ezmekly 2 mg kõvakapslid

mirdametiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist (või enne, kui teie laps hakkab seda ravimit võtma) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ezmekly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ezmekly võtmist
3. Kuidas Ezmeklyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ezmeklyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ezmekly ja milleks seda kasutatakse

Esmekly sisaldab toimeainet mirdametiniibi, mis on mitogeeni aktiveeritud proteiinkinaasi (*mitogen-activated protein kinase*, MEK) inhibiitor.

Ezmeklyt kasutatakse pleksiformsete neurofibroomide raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 2-aastastel ning vanematel lastel, kellel on geneetiline seisund, mida nimetatakse 1. tüüpi neurofibromatoosiks (NF1).

NF1-ga inimestel on mutatsioon (muutus) geenis, mis kodeerib valku neurofibromiini. See põhjustab selle valgu kaotust, mis laseb kasvajatel kasvada kehas olevatel närvidel. Ezmekly blokeerib teatud valke, mis osalevad nende kasvajakude kasvus, mis peaks neid vähendama.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Ezmekly toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Ezmekly võtmist

Ezmeklyt ei tohi võtta

- kui olete (või teie laps on) mirdametiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ezmekly võtmist või kui midagi allpool toodust juhtub teiega (või teie lapsega) Ezmekly võtmise ajal, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie arst võib otsustada teie annust vähendada, katkestada ravi ajutiselt või püsivalt

- **Silmaprobleemid**

Ezmekly võib põhjustada silmaprobleeme, mis võivad põhjustada pimesust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi ja regulaarselt ravi ajal peab arst (silmaarst) kontrollima teie (teie lapse) nägemist. Kui teil muutub ravi ajal nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile.

- **Südameprobleemid**

Ezmekly võib vähendada südame pumbatava vere kogust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Ezmekly kliinilistes uuringutes soovitatava annusega ei põhjustanud see mingeid sümptomeid, kuid võib põhjustada väsimust. Rääkige oma arstile, kui tunnete väsimust. Enne ravi alustamist Ezmeklyga ja ravi ajal kontrollib arst, kui hästi teie süda töötab.

- **Nahalööve**

Nahalööbed on Ezmekly kasutamisel väga sagedad ja võivad olla ka rasked. Rääkige oma arstile, kui teil tekib nahalööve, mis võib olla muhklik või aknetaoline (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst võib anda juhiseid nahalööbe raviks (nt kreem).

- **Rasedus**

Ezmekly kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Rääkige kohe oma arstile, kui te rasestute või teie partner rasestub selle ravimi võtmise ajal. Vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“ allpool.

Alla 2-aastased lapsed

Ärge andke Ezmeklyt alla 2-aastastele lastele. Ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ezmekly

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid Ezmekly võtmise ajal, sealhulgas taimsed ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ezmekly kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. See võib kahjustada teie sündimata last.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Enne ravi alustamist võib arst paluda teil teha rasedustesti.

Teie või teie partner ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Kui te olete võimeline rasestuma, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Vt allpool „Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele“.

Kui te rasestute või teie partner rasestub ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate selle ravimi võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui olete mees, kelle partner on rasestumisvõimeline, peate selle ravimi võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Ezmekly vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimivust. Öelge oma arstile, kui te kasutate või teie partner kasutab hormonaalset rasestumisvastast vahendit, sest teie arst võib soovitada muud rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi).

Imetamine

Ei ole teada, kas Ezmekly eritub rinnapiima. Riski rinnapiimal olevale lapsele ei saa välistada. Ärge imetage last Ezmekly kasutamise ajal ega ühe nädala jooksul pärast viimase Ezmekly annuse võtmist.

Viljakus (võime saada lapsi)

Ezmekly võib vähendada meeste ja naiste viljakust. Arutage seda oma arstiga enne ravi alustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ezmekly võib põhjustada kõrvaltoimeid, sealhulgas kurnatust (väsimus- või nõrkustunne) ja ähmast nägemist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete ennast väsinuna või kui teil on probleeme nägemisega (nt ähmane nägemine).

Ezmekly sisaldab naatriumi

Üks kapsel sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi (keedu-/lauasoola peamine komponent), see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ezmeklyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Ezmeklyt võtta

Arst selgitab välja teie (või teie lapse) jaoks õige annuse teie pikkuse ja kehakaalu alusel. Maksimaalne soovitatav annus on 8 mg ööpäevas (4 mg iga 12 tunni järel). Arst selgitab teile täpselt, mitu Ezmekly kapslit võtta.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Ezmeklyt suu kaudu kaks korda ööpäevas umbes 12-tunnise vahega. Peate võtma seda ravimit iga päev 21 päeva jooksul ja siis tegema võtmises 7-päevase pausi. Igat 28-päevast perioodi nimetatakse ravitsükliks.
- Võtke Ezmeklyt koos toiduga või ilma.
- Neelake kapslid koos veega tervelt alla.
- Ärge näridge, purustage ega avage kapsleid.
- Võite jätkata selle ravimi võtmist ravitsüklitena, kuni teie haigus süveneb või kõrvaltoimed muutuvad vastuvõetamatuks. Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib teie arst otsustada annust vähendada, katkestada ravi ajutiselt või püsivalt (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- Ezmekly on samuti müügil dispergeeruvate tablettidena. Teie arst määrab teile sobiva ravimvormi.

Kui teil (või teie lapsel) tekib oksendamine pärast Ezmekly võtmist

Kui te mingil ajal pärast Ezmekly võtmist oksendate, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate (või teie laps võtab) Ezmeklyt rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Ezmeklyt rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate (või teie laps unustab) Ezmeklyt võtta

Kui te unustate Ezmeklyt võtta, jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate (või teie laps lõpetab) Ezmekly võtmise

Ärge lõpetage Ezmekly võtmist enne, kui arst on nii öelnud, sest see võib teie seisundit halvendada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teavitage oma arsti, kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime. Arst võib ravi Ezmeklyga peatada, kuni teie sümptomid paranevad, ja/või vähendada teile manustatavat annust (vt lõik 3 „Kuidas ravimit võtta“).

Masked kõrvaltoimed

Silmaprobleemid (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Ezmekly võib täiskasvanutel ja lastel põhjustada silmaprobleeme. Mõned silmaprobleemid võivad põhjustada silmaveeni sulgust (võrkkestaveeni sulgus) või silma erinevate kihtide irdumist (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine). Kui teil muutub ravi ajal nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile. Arst võib paluda teil ravi katkestada või saata teid spetsialisti juurde, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- ähmane nägemine;
- muud nägemise muutused (näiteks nägemise halvenemine, värvilised täpid nägemisväljas).

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud rasket kõrvaltoimet, rääkige sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Täiskasvanud

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- nahalööve lameda muutunud värvusega alaga või nahapinnast kõrgemate aknetaoliste muhkudega (akneformne dermatiit);
- kõhulahtisus;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaas on peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes leiduv ensüüm;
- iiveldus;
- oksendamine;
- lihase- või luuvalu;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus (kurnatus);
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- peavalu;
- maksaensüümide sisalduse suurenemine, mida on näha vereanalüüsides;
- labakäte või -jalgade turse (perifeersed tursed);
- südame pumbatava vere koguse vähenemine (vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine);
- nahakuivus;
- sügelus;
- juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia).

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st):

- neutrofiilide ja leukotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega) vähenenud sisaldus veres;
- suuhaavandid (stomatiit);
- suukuivus;
- infektsioonid küünte ümber (paronühhia);
- kuiv või sügelev nahalööve (ekseem);
- juuste värvuse muutused;
- juuste tekstuuri muutused.

Lapsed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaas on peamiselt südames, ajus ja skeetilihaates leiduv ensüüm;
- kõhulahtisus;
- nahalööve lameda muutunud värvusega alaga või nahapinnast kõrgemate aknetaoliste muhkudega (akneformne dermatiit);
- lihase- või luuvalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- südame pumbatava vere koguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine);
- peavalu;
- lööve;
- infektsioonid küünte ümber (paronühhia);
- neutrofiilide ja leukotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega) vähenenud sisaldus veres;
- suuhaavandid (stomatiit);
- maksaensüümide sisalduse suurenemine, mida on näha vereanalüüsides;
- nahakuivus;
- juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia);
- kuiv või sügelev nahalööve (ekseem);
- sügelus;
- juuste värvuse muutused;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus (kurnatus);
- kõhukinnisus.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- juuste tekstüüri muutused;
- labakäte või -jalgade turse (perifeersed tursed).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ezmeklyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Säilitada originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ezmekly sisaldab

Toimeaine on mirdametiniib.

Ezmekly 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 1 mg mirdametiniibi.

Ezmekly 2 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 2 mg mirdametiniibi.

Teised koostisosad on

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468) (vt lõik 2 „Ezmekly sisaldab naatriumi“)

Magneesiumstearaat (E572)

Kapsli kest

Želatiin (E441)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Briljantsinine (E133)

Trükivärv sisaldab

Kaaliumhüdrokksiid (E525)

Propüleenglükool (E1520)

Puhastatud vesi

Šellak (E904)

Titaandioksiid (E171)

Kuidas Ezmekly välja näeb ja pakendi sisu

Ezmekly 1 mg kõvakapslid (kapslid)

Kapsel koosneb helerohelisest läbipaistmatust kapslikehast ja kapslikaanest, millele on valge tindiga trükitud „MIR 1 mg“.

Ezmekly 2 mg kõvakapslid (kapslid)

Kapsel koosneb valgest läbipaistmatust kapslikehast ja sinakasrohelisest läbipaistmatust kapslikaanest, millele on valge tindiga trükitud „MIR 2 mg“.

Ezmekly on pakitud plastpudelitesse, millel on lapsekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist pitseerimiskettad.

Ezmekly 1 mg kõvakapslid on pappkarbis, mis sisaldab üht pudelit 42 kapsliga.

Ezmekly 2 mg kõvakapslid on pappkarbis, mis sisaldab üht pudelit 42 või 84 kapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Madalmaad

Tootja

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksamaa

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ezmekly 1 mg dispergeeruvad tabletid mirdametiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist (või enne, kui teie laps hakkab seda ravimit võtma) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile (või teie lapsele). Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ezmekly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ezmekly võtmist
3. Kuidas Ezmeklyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ezmeklyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ezmekly ja milleks seda kasutatakse

Esmekly sisaldab toimeainet mirdametiniibi, mis on mitogeeni aktiveeritud proteiinkinaasi (*mitogen-activated protein kinase*, MEK) inhibiitor.

Ezmeklyt kasutatakse pleksiformsete neurofibroomide raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 2-aastastel ning vanematel lastel, kellel on geneetiline seisund, mida nimetatakse 1. tüüpi neurofibromatoosiks (NF1).

NF1-ga inimestel on mutatsioon (muutus) geenis, mis kodeerib valku neurofibromiini. See põhjustab selle valgu kaotust, mis laseb kasvajatel kasvada kehas olevatel närvidel. Ezmekly blokeerib teatud valke, mis osalevad nende kasvajakude kasvus, mis peaks neid vähendama.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Ezmekly toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Ezmekly võtmist

Ezmeklyt ei tohi võtta

kui olete (või teie laps on) mirdametiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ezmekly võtmist või kui midagi allpool toodust juhtub teiega (või teie lapsega) Ezmekly võtmise ajal, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie arst võib otsustada teie annust vähendada, katkestada ravi ajutiselt või püsivalt:

Silmaprobleemid

Ezmekly võib põhjustada silmaprobleeme, mis võivad põhjustada pimesust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi ja regulaarselt ravi ajal peab arst (silmaarst) kontrollima teie (teie lapse) nägemist. Kui teil muutub ravi ajal nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile.

Südameprobleemid

Ezmekly võib vähendada südame pumbatava vere kogust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Ezmekly kliinilistes uuringutes soovitatava annusega ei põhjustanud see mingeid sümptomeid, kuid võib põhjustada väsimust. Rääkige oma arstile, kui tunnete väsimust. Enne ravi alustamist Ezmeklyga ja ravi ajal kontrollib arst, kui hästi teie süda töötab.

Nahalööve

Nahalööbed on Ezmekly kasutamisel väga sagedad ja võivad olla ka rasked. Rääkige oma arstile, kui teil tekib nahalööve, mis võib olla muhklik või aknetaoline (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie arst võib anda juhiseid nahalööbe raviks (nt kreem).

Rasedus

Ezmekly kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Rääkige kohe oma arstile, kui te rasestute või teie partner rasestub selle ravimi võtmise ajal. Vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“ allpool.

Alla 2-aastased lapsed

Ärge andke Ezmeklyt alla 2-aastastele lastele. Ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ezmekly

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te (või teie laps) võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid Ezmekly võtmise ajal, sealhulgas taimsed ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ezmekly kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. See võib kahjustada teie sündimata last.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Enne ravi alustamist võib arst paluda teil teha rasedustesti.

Teie või teie partner ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Kui te olete võimeline rasestuma, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Vt allpool „Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele“.

Kui te rasestute või teie partner rasestub ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Rasedusest hoidumine – teave naistele ja meestele

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate selle ravimi võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui olete mees, kelle partner on rasestumisvõimeline, peate selle ravimi võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Ezmekly vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimivust. Öelge oma arstile, kui te kasutate või teie partner kasutab hormonaalset rasestumisvastast vahendit, sest teie arst võib soovitada muud rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi).

Imetamine

Ei ole teada, kas Ezmekly eritub rinnapiima. Riski rinnapiimal olevale lapsele ei saa välistada. Ärge imetage last Ezmekly kasutamise ajal ega ühe nädala jooksul pärast viimase Ezmekly annuse võtmist.

Viljakus (võime saada lapsi)

Ezmekly võib vähendada meeste ja naiste viljakust. Arutage seda oma arstiga enne ravi alustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ezmekly võib põhjustada kõrvaltoimeid, sealhulgas kurnatust (väsimus- või nõrkustunne) ja ähmast nägemist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete ennast väsinuna või kui teil on probleeme nägemisega (nt ähmane nägemine).

Ezmekly sisaldab naatriumi

Üks disperseeruv tablett sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi (keedu-/lauasoola peamine komponent), see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ezmeklyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Ezmeklyt võtta

Arst selgitab välja teie (või teie lapse) jaoks õige annuse teie pikkuse ja kehakaalu alusel. Maksimaalne soovitatav annus on 8 mg ööpäevas (4 mg iga 12 tunni järel). Arst selgitab teile täpselt, mitu Ezmekly tabletti võtta.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Ezmeklyt suu kaudu kaks korda ööpäevas umbes 12-tunnise vahega. Peate võtma seda ravimit iga päev 21 päeva jooksul ja siis tegema võtmises 7-päevase pausi. Igat 28-päevast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.
- Võtke Ezmeklyt koos toiduga või ilma.
- Võite jätkata selle ravimi võtmist ravitsüklitena, kuni teie haigus süveneb või kõrvaltoimed muutuvad vastuvõetamatuks. Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib teie arst otsustada annust vähendada, katkestada ravi ajutiselt või püsivalt (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Disperseeruvaid tablette võib

- 1) neelata tervelt koos joogiveega. Ärge poolitage tablette.

VÕI

- 2) Lahustada joogivees. Järgige neid juhiseid tableti lahustamiseks.

- a) Arsti või apteekri antud annustamistopsi (või vajaduse korral 10 ml süstalt) saab kasutada ravimi ettevalmistamiseks ja manustamiseks.
- b) Lahustage ettenähtud arv disperseeruvaid tablette väikeses koguses (ligikaudu 5...10 ml) joogivees annustamistopsis.
- c) Keerutage õrnalt, et kõik tükid lahustuksid. Olge ettevaatlik, et mitte ravimit maha ajada. Ravim on valge ja hägune.
- d) Manustage valmistatud ravim suu kaudu. Alternatiivselt saab ravimi tõmmata annustamistopsist süstlasse ja manustada sellega.
- e) Pärast suspensiooni allaneelamist võib annustamistopsi või süstlasse jääda veidi ravimit (jäägid), mida on raske näha.
- f) Loputage mahutit väikese koguse (ligikaudu 5...10 ml) lisajoogiveega ja manustage.
- g) Disperseeruva tableti lahustamiseks tuleb kasutada ainult vett.

VÕI

- 3) Manustamine toitmissondi kaudu

- a) Enne Ezmekly suspensiooni manustamist toitmissondi kaudu pidage alati nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst, meditsiiniõde või apteeker näitab teile, kuidas manustada Ezmekly suspensiooni toitmissondi kaudu.
- b) Ezmekly suspensiooni saab manustada nasogastraalse (NG) või maossondi (G) kaudu, mille suurus on 8 F või suurem.

- c) Kasutage ainult toitmissonde, mis on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC) või polüuretaanist (PUR).
- d) Te võite vajada ENFIT-i adapterit süstla kinnitamiseks toitmissondi külge.
- e) Järgige ülaloodud samme tableti õigeks lahustamiseks.
- f) Pärast tableti lahustamist 5...10 ml vees tuleb suukaudne suspensioon tõmmata annustamisotsist süstlasse.
- g) Suruge suspensioon aeglaselt toitmissondi, hoides süstalt horisontaalses asendis.
- h) Kasutage veel 5...10 ml vett topsi loputamiseks, tõmmake loputis süstlasse ja suruge aeglaselt toitmissondi.
- i) Loputage toitmissondi tootja juhiste järgi vahetult enne ja pärast Ezmekly suspensiooni manustamist.

Kui teil (või teie lapsel) tekib oksendamine pärast Ezmekly võtmist

Kui te mingil ajal pärast Ezmekly võtmist oksendate, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate (või teie laps võtab) Ezmeklyt rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Ezmeklyt rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate (või teie laps unustab) Ezmeklyt võtta

Kui te unustate Ezmeklyt võtta, jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate (või teie laps lõpetab) Ezmekly võtmise

Ärge lõpetage Ezmekly võtmist enne, kui arst on nii öelnud, sest see võib teie seisundit halvendada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teavitage oma arsti, kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime. Arst võib ravi Ezmeklyga peatada, kuni teie sümptomid paranevad, ja/või vähendada teile manustatavat annust (vt lõik 3 „Kuidas ravimit võtta“).

Masked kõrvaltoimed

Silmaprobleemid (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Ezmekly võib täiskasvanutel ja lastel põhjustada silmaprobleeme. Mõned silmaprobleemid võivad põhjustada silmaveeni sulgust (võrkkestaveeni sulgus) või silma erinevate kihtide irdumist (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine). Kui teil muutub ravi ajal nägemine ähmaseks või tekivad mis tahes muud muutused nägemises, teatage sellest kohe oma arstile. Arst võib paluda teil ravi katkestada või saata teid spetsialisti juurde, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- ähmane nägemine;
- muud nägemise muutused (näiteks nägemise halvenemine, värvilised täpid nägemisväljas).

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud rasket kõrvaltoimet, rääkige sellest kohe oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Täiskasvanud

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- nahalööve lameda muutunud värvusega alaga või nahapinnast kõrgemate aknetaoliste muhkudega (akneformne dermatiit);
- kõhulahtisus;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaas on peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes leiduv ensüüm;

- iiveldus;
- oksendamine;
- lihase- või luuvalu;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus (kurnatus);
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- peavalu;
- maksaensüümide sisalduse suurenemine, mida on näha vereanalüüsides;
- labakäte või -jalgade turse (perifeersed tursed);
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine);
- nahakuivus;
- sügelus;
- juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia).

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st):

- neutrofiilide ja leukotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega) vähenenud sisaldus veres;
- suuhaavandid (stomatiit);
- suukuivus;
- infektsioonid küünte ümber (paronühhia);
- kuiv või sügelev nahalööve (ekseem);
- juuste värvuse muutused;
- juuste tekstüüri muutused.

Lapsed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaas on peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes leiduv ensüüm;
- kõhulahtisus;
- nahalööve lameda muutunud värvusega alaga või nahapinnast kõrgemate aknetaoliste muhkudega (akneformne dermatiit);
- lihase- või luuvalu;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- südame pumbatava verekoguse vähenemine (väljutusfraktsiooni vähenemine);
- peavalu;
- lööve;
- infektsioonid küünte ümber (paronühhia);
- neutrofiilide ja leukotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega) vähenenud sisaldus veres;
- suuhaavandid (stomatiit);
- maksaensüümide sisalduse suurenemine, mida on näha vereanalüüsides;
- nahakuivus;
- juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia).
- kuiv või sügelev nahalööve (ekseem);
- sügelus;
- juuste värvuse muutused;
- väsimustunne, nõrkus või energiapuudus (kurnatus);
- kõhukinnisus.

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st):

- juuste tekstuuri muutused;
- labakäte või -jalgade turse (perifeersed tursed).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ezmeklyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Säilitada originaalpakendis valguse eest kaitstult. Pärast tableti lahustamist vees on lahus on stabiilne 6 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ezmekly sisaldab

Toimeaine on mirdametiniib.

Üks disperseeruv tablett sisaldab 1 mg mirdametiniibi

Teised koostisosad on

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468) (vt lõik 2 „Ezmekly sisaldab naatriumi“)

Sukraloos (E955)

Magneesiumstearaat (E572)

Viinamarja lõhna- ja maitseaine

Kuivatatud vedel glükoos

Looduslik lõhna- ja maitseaine

Modifitseeritud maisitärklis (E1422)

Triatsetiin (E1518)

Kuidas Ezmekly välja näeb ja pakendi sisu

Ezmekly 1 mg disperseeruvad tabletid

Ovaalne valge kuni valkjas disperseeruv tablett 6 × 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „S“.

Ezmekly on pakitud plastpudelitesse, millel on lapsekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist pitseerimiskettad. Pudelid sisaldavad vatitupsu.

Ezmekly 1 mg disperseeruvad tabletid on pappkarbis, mis sisaldab üht pudelit 42 või 84 disperseeruva tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügi- ja hoidja

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

Tootja

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksamaa

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

<----->