

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezmekly 1 mg kapselit, kovat

Ezmekly 2 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ezmekly 1 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg mirdametinibia.

Ezmekly 2 mg kapselit, kovat

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg mirdametinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Ezmekly 1 mg kapselit, kovat

Koon 3 (noin 16 mm × 6 mm) kapseli, jossa on vaaleanvihreä läpinäkymätön runko-osa ja yläosa, johon on painettu valkoisella musteella ”MIR 1 mg”.

Ezmekly 2 mg kapselit, kovat

Koon 1 (noin 19 mm × 7 mm) kapseli, jossa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sinivihreä läpinäkymätön yläosa, johon on painettu valkoisella musteella ”MIR 2 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ezmekly on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana oireisten, leikkaukseen sopimattomien pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsi- ja aikuispotilaille, joilla on neurofibromatoosi 1 (NF1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ezmekly-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sellaisten potilaiden diagnosoinnista ja hoidosta, joilla on NF1-peräisiä kasvaimia.

Annostus

Suosittelun Ezmekly-annos on 2 mg/m² kehon pinta-alaa (BSA) kohden kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) ensimmäisinä 21 vuorokautena 28 vuorokauden sykleissä. Enimmäisannos on 4 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 1).

Pediatrisille potilaille, joiden ikä on 2 – < 6 vuotta, ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita kokonaisina, Ezmekly-valmistetta on saatavilla myös 1 mg:n dispergoituvina tabletteina, jotka voidaan liuottaa veteen. Suositeltua annosta ei ole vahvistettu potilaille, joiden BSA on alle 0,40 m².

Taulukko 1: Suositeltu annos kehon pinta-alan mukaan

Kehon pinta-ala (BSA)	Suosittelun annos
0,40–0,69 m ²	1 mg kahdesti vuorokaudessa
0,70–1,04 m ²	2 mg kahdesti vuorokaudessa
1,05–1,49 m ²	3 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 1,50 m ²	4 mg kahdesti vuorokaudessa

Hoidon kesto

Ezmekly-hoitoa tulee jatkaa, kunnes pleksiforminen neurofibrooma etenee tai potilaalle kehittyy haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Annoksen unohtuminen

Jos Ezmekly-annos jää välistä, korvaavaa annosta ei saa ottaa. Potilaan tulee ottaa seuraava annos aikataulun mukaan.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa Ezmekly-annoksen ottamisen jälkeen, korvaavaa annosta ei saa ottaa. Potilaan tulee ottaa seuraava annos aikataulun mukaan. Oksentelua voidaan hallita kliinisen tarpeen mukaan esimerkiksi pahoinvointilääkkeillä.

Annoksen muuttaminen

Ezmekly-hoito saatetaan joutua keskeyttämään, annosta voidaan joutua pienentämään tai hoito voidaan joutua lopettamaan kokonaan yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Suositellut annosten pienennykset on esitetty taulukossa 2. Hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, jotka eivät siedä Ezmekly-hoitoa yhden annoksen pienentämisen jälkeen.

Taulukko 2: Suositellut annoksen pienennykset

Kehon pinta-ala (BSA)	Pienenetty annos	
	Aamu	Ilta
0,40–0,69 m ²	1 mg kerran vuorokaudessa	
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

Taulukossa 3 esitetään potilaiden hoito tähän lääkevalmisteeseen liittyvien haittavaikutusten mukaan.

Taulukko 3: Suositeltu annoksen muuttaminen haittavaikutusten mukaan

Haittavaikutuksen vaikeusaste^a	Suosittelut Ezmekly-annoksen muutos
Silmähaitat (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Aste ≤ 2	Jatka hoitoa. Harkitse silmätutkimuksia 2–4 viikon välein, kunnes haittavaikutus lievenee.
Aste ≥ 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jos toipuminen tapahtuu ≤ 14 vuorokaudessa, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2). Jos toipuminen tapahtuu > 14 vuorokaudessa, harkitse hoidon lopettamista.
Oireeton verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen (RPED)	Jatka hoitoa. Silmätutkimus on tehtävä 3 viikon välein, kunnes tila korjaantuu.
Oireileva RPED	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus paranee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Verkkokalvon laskimotukos (RVO)	Lopeta hoito pysyvästi.
Vasemman kammion alentunut ejektiofraktio (LVEF) (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Oireeton absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema on alle 20 % lähtötilanteesta ja suurempi kuin normaalin alaraja	Jatka hoitoa.
Oireeton absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema on vähintään 10 % lähtötilanteesta ja matalampi kuin normaalin alaraja.	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Mikä tahansa absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema, joka on vähintään 20 % lähtötilanteesta.	Lopeta hoito pysyvästi.
Ihohaitat (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Asteen 1 tai 2 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Jatka hoitoa.
Sietämätön asteen 2 tai asteen 3 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Asteen 3 tai asteen 4 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	
Sietämätön asteen 2 tai asteen 3 haittavaikutus	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Aste 4	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2). Harkitse hoidon lopettamista.

^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 5.0

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden ikä on vähintään 65 vuotta. Vähintään 65-vuotiaista potilaista on vain vähän kliinisiä tietoja (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Ezmekly-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCl} \geq 15 - < 30 \text{ ml/min}$), tai potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ESRD), ja siksi annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiini $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$). Ezmekly-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, joten annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ezmekly-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ezmekly-valmiste otetaan suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Ezmekly-kapselit tulee niellä kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella, rikkoa tai avata, jotta voidaan olla varmoja täyden annoksen annosta.

Pediatrisille potilaille, joiden ikä on $2 - < 6$ vuotta, ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita kokonaisina, Ezmekly-valmistetta on saatavilla myös 1 mg:n dispergoituvina tabletteina, jotka voidaan liuottaa veteen. Katso antotapa dispergoituvien Ezmekly-tablettien valmisteyhteenvedosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmähaitat

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista uusista näköhäiriöistä. Ezmekly-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa saaneilla aikuispotilailla ilmoitettiin verkkokalvon laskimotukosta (RVO) ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista (RPED) (ks. kohta 4.8).

Laaja silmätutkimus on tehtävä lapsille, nuorille ja aikuisille ennen hoidon aloitusta, säännöllisin väliajoin hoidon aikana ja aina, kun potilas ilmoittaa uusista tai pahentuneista näköhäiriöistä, kuten näön sumentumisesta. Jos ilmenee haittavaikutuksia silmissä, mirdametinibihoito on keskeytettävä, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen. Jos diagnosoidaan RVO, mirdametinibihoito on lopetettava pysyvästi. Jos diagnosoidaan oireileva RPED, mirdametinibihoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus paranee, ja hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella. Jos potilaalla on diagnosoitu RPED, johon ei liity näöntarkkuuden heikkenemistä, hoitoa voidaan jatkaa, mutta silmätutkimus on tehtävä 3 viikon välein, kunnes oire korjaantuu (ks. kohta 4.2).

Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF)

ReNeu-tutkimuksessa 16% :lla aikuispotilaista ja 27% :lla pediatrisista potilasta havaittiin oireeton LVEF:n $> 10 \%$:n alentuminen lähtötilanteesta. Kaikki LVEF:n alenemiset kliinisissä tutkimuksissa olivat oireettomia sekä aikuispotilailla että pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.8.).

Potilaita, joilla oli ollut aiemmin heikentynyt LVEF tai joiden LVEF oli lähtötilanteessa laitoksessa käytettyä normaalin alarajaa (LLN) matalampi, ei ole tutkittu. LVEF-arvot tulee määrittää sydämen kaikututkimuksella ennen hoidon aloittamista lähtöarvojen selvittämiseksi, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana ja sen jälkeen aina, kun se on kliinisesti tarpeen. Potilaan ejektiofraktion on ylitettävä laitoksessa käytetty LLN ennen hoidon aloittamista.

Vasemman kammion ejektiofraktion alentumista voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Ihohaitat

Ihon haittavaikutuksia, kuten ihottumaa (aknetyyppinen dermatiitti ja ei-aknetyyppinen ihottuma), kuivaa ihoa, kutinaa, ekseemaa ja hiusten muutoksia on ilmoitettu ReNeu-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8.).

Potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos heillä ilmenee mitä tahansa ihoreaktioita. Tukihoito, kuten perusvoiteiden käyttö, on aloitettava heti, kun ilmenee ensimmäisiä merkkejä ihohaitoista. Mirdametininibihoito on keskeytettävä, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Karsinogeenisuuden riski

Mahdollista karsinogeenisuuden riskiä ihmisillä ei voitu sulkea pois hoitoannoksilla (ks. kohta 5.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Mirdametininibia ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Sekä mies- että naispotilaita (jotka voivat saada lapsia) on ohjeistettava tehokkaan ehkäisyn käytöstä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset mirdametininin farmakokinetiikkaan

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että useat uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi- (UGT) ja karboksyyliesteri (CES) -entsyymit metaboloivat mirdametininibia. Ei ole suoritettu kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin näiden entsyymien voimakkaiden indusorien ja estäjien vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun mirdametininibia käytetään yhtä aikaa sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään joko indusoivan tai estävän näiden entsyymien toimintaa: probenesidi, diklofenaakki (UGT-estäjät), rifampisiini (UGT-indusori) (ks. kohta 5.2).

Mirdametininin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Mirdametininin vaikutusta systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden altistukseen ei ole arvioitu. Siksi naisille, jotka käyttävät systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, on suositeltava lisäksi estemenetelmän käyttöä (ks. kohta 4.6).

Mahahappoa vähentävien aineiden vaikutukset mirdametiniiniin

Mirdametiniinin ja protonipumpun estäjien, antasidien tai H₂-reseptorin antagonistien samanaikaisella käytöllä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia, sillä mirdametiniinilla ei esiinny pH-arvosta riippuvaa hajoamista. Ezmekly-valmistetta voidaan käyttää rajoituksetta samanaikaisesti mahalaukun pH:ta muuttavien aineiden kanssa (esim. H₂-reseptorin antagonistit ja protonipumpun estäjät).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että Ezmekly voi vahingoittaa sikiötä ja että heidän on vältettävä raskaaksi tulemistä Ezmekly-hoidon aikana. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestiä ennen hoidon aloittamista. Sekä nais- että miespotilaita (jotka voivat saada lapsia) on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja naisia 6 kuukauden ja miehiä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Mirdametiniinin vaikutusta systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmistuksen altistukseen ei ole arvioitu, ja siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäville naisille on suositeltava lisäksi estemenetelmän käyttöä.

Raskaus

Mirdametiniinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ezmekly-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos Ezmekly-valmistetta saava naispotilas tai Ezmekly-valmistetta saavan miespotilaan naispuolinen kumppani tulee raskaaksi, hänelle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö mirdametiniini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, ja siksi imetys on lopetettava Ezmekly-hoidon ajaksi, eikä sitä saa jatkaa ennen kuin viimeisestä annoksesta on kulunut 1 viikko.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella Ezmekly voi heikentää lisääntymiskykyisten miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Ei tiedetä, korjaantuvatko naaraiden ja urosten lisääntymiselimiin kohdistuvat muutokset eläimillä (ks. kohta 5.3). Tietoja ei ole saatavilla mirdametiniinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ezmekly-valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Mirdametiniinihoidon yhteydessä on raportoitu väsymystä ja näön sumentumista (ks. kohta 4.8). Potilaiden, jotka havaitsevat näitä oireita, on oltava varovaisia ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisten NF1-potilaiden joukossa yleisimpiä minkä tahansa asteisia haittavaikutuksia olivat aknetyyppinen dermatiitti (83 %), ripuli (55 %), pahoinvointi (55 %), suurentunut veren kreatiiniinikinaasiarvo (47 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (41 %), oksentelu (37 %) ja väsymys (36 %). Hoidon lopettamiseen johtavia haittavaikutuksia > 1 aikuispotilaalla olivat aknetyyppinen dermatiitti, ripuli, pahoinvointi, ihottuma ja oksentelu. Seuraavia vakavia haittavaikutuksia

ilmoitettiin: vatsakipu (3 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (1,3 %) ja verkkokalvon laskimotukos (1,3 %).

Pediatristen NF1-potilaiden joukossa yleisimpiä haittavaikutuksia, kaikki vaikeusasteet huomioiden, olivat suurentunut veren kreatiinikinaasiarvo (59 %), ripuli (53 %), aknetyyppinen dermatiitti (43 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (41 %), vatsakipu (40 %), oksentelu (40 %) ja päänsärky (36 %). Seuraava vakava haittavaikutus ilmoitettiin: tuki- ja liikuntaelimestön kipu (1,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Mirdametinin turvallisuusprofiili on määritetty arvioimalla 75 aikuispotilaasta ja 58 pediatrisesta potilaasta koostuva yhdistetty turvallisuuspopulaatio, jossa potilaat saivat annosta 2 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokautta kestävänsä syklin ensimmäisten 21 vuorokauden aikana. Tämä potilaspooli koostui ReNeu-tutkimuksessa (pääasiallinen tutkimusjoukko) 114 potilaasta (58 aikuista, 56 pediatria potilasta) ja NF-106-tutkimuksessa 19 potilaasta (17 aikuista, 2 pediatria potilasta).

Aikuispoolissa (N = 75) mirdametinihoidon kokonaiskeston mediaani oli 18,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,4 – < 45,6 kuukautta).

Pediatrisessa poolissa (N = 58, sisälsi 32 iältään ≥ 2 – 11-vuotiaasta potilasta) mirdametinihoidon kokonaiskeston mediaani oli 21,9 kuukautta (vaihteluväli: 1,6 – < 40,1 kuukautta).

Taulukossa 4 esitetään turvallisuuspopulaatiossa tunnistetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) mukaan. Suositellut termit haittavaikutuksille on järjestetty jokaisessa elinjärjestelmäluokassa esiintymistiheyden ja tämän jälkeen vaikeusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on määriteltä seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 4. Turvallisuuspopulaatiossa ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatrisen pooli (N = 58)	
		Kokonaisyl- eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaik- utusten yleisyys	Kokonaisyl- eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaiku- tusten yleisyys
Infektiot	Paronykia	Yleinen (3 %)	–	Hyvin yleinen (33 %)	–
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (16 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (36 %)	Yleinen (2 %)
Silmät	Näön sumentuminen	Yleinen (9 %)	–	Yleinen (7 %)	–
	Verkkokalvon laskimotukos	Yleinen (3 %)	Yleinen (1 %)	–	–
	RPED (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen)	Yleinen (1 %)	–	–	–

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatriinen pooli (N = 58)	
		Kokonaisl eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaik utusten yleisyys	Kokonaisl eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaiku tusten yleisyys
Ruoansulatuseli mistö	Ripuli	Hyvin yleinen (55 %)	–	Hyvin yleinen (53 %)	Yleinen (5 %)
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (55 %)	–	Hyvin yleinen (29 %)	–
	Oksentelu	Hyvin yleinen (37 %)	–	Hyvin yleinen (40 %)	–
	Vatsakipu ^a	Hyvin yleinen (20 %)	Yleinen (4 %)	Hyvin yleinen (40 %)	Yleinen (3 %)
	Ummetus	Hyvin yleinen (19 %)	–	Hyvin yleinen (10 %)	–
	Kuiva suu	Yleinen (7 %)	–	–	–
	Suutulehdus ^b	Yleinen (5 %)	–	Hyvin yleinen (19 %)	–
Iho ja ihonalainen kudos	Aknetyyppinen dermatiitti	Hyvin yleinen (83 %)	Yleinen (7 %)	Hyvin yleinen (43 %)	Yleinen (2 %)
	Ihottuma ^c	Hyvin yleinen (17 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (33 %)	Yleinen (2 %)
	Kuiva iho	Hyvin yleinen (13 %)	–	Hyvin yleinen (17 %)	–
	Alopesia	Hyvin yleinen (12 %)	–	Hyvin yleinen (14 %)	–
	Kutina	Hyvin yleinen (13 %)	–	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Ekseema	Yleinen (3 %)	–	Hyvin yleinen (14 %)	–
	Hiusten värimuutokset	Yleinen (1 %)	–	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Hiusten poikkeava rakenne	Yleinen (1 %)	–	Yleinen (5 %)	–
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu ^d	Hyvin yleinen (41 %)	Yleinen (7 %)	Hyvin yleinen (41 %)	Yleinen (2 %)

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatriinen pooli (N = 58)	
		Kokonaisyl- eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaik- utusten yleisyys	Kokonaisyl- eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaiku- tusten yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Hyvin yleinen (36 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Perifeerinen edeema ^e	Hyvin yleinen (12 %)	–	Yleinen (5 %)	–
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiiniinikinaasiarvo	Hyvin yleinen (47 %)	Yleinen (3 %)	Hyvin yleinen (59 %)	Yleinen (5 %)
	Suurentunut ASAT-arvo	Hyvin yleinen (16 %)	–	Yleinen (9 %)	–
	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Hyvin yleinen (14 %)	–	Hyvin yleinen (24 %)	–
	Pienentynyt ejektiofraktio	Hyvin yleinen (12 %)	–	Hyvin yleinen (26 %)	Yleinen (2 %)
	Pienentynyt neutrofiilimäärä	Yleinen (8 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (30 %)	Hyvin yleinen (11 %)
	Pienentynyt valkosolumäärä	Yleinen (7 %)	–	Hyvin yleinen (39 %)	–
	Suurentunut ALAT-arvo	Yleinen (7 %)	–	Hyvin yleinen (21 %)	–

^a Vatsakipuun sisältyvät vatsakipu ja ylävatsakipu.

^b Suutulehdukseen sisältyvät suutulehdus, suun haavauma, aftahaavauma.

^c Ihottumaan sisältyvät ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, eksfoliativinen ihottuma, näppylä, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma.

^d Tuki- ja liikuntaelimestön kipuun sisältyvät tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihassärky, raajakipu, selkäkipu, tuki- ja liikuntaelineräinen rintakipu, niskakipu, ei-sydänperäinen rintakipu, nivelsärky, luukipu.

^e Perifeeriseen edeemaan sisältyvät perifeerinen edeema, ääreisosien turvotus.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Silmähaitat

ReNeu-tutkimuksessa verkkokalvon laskimotukos (RVO) havaittiin 3 %:lla aikuispotilaista. Näihin tapauksiin sisältyi 1,7 %:lla potilaista vaikeusasteen 3 RVO, joka johti hoidon pysyvään lopettamiseen. Oireeton vaikeusasteen 1 verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen (RPED) tapahtui 1,7 %:lla potilaista, ja se hoidettiin ilman annosmuutosta. Näön sumentumista raportoitiin 12 %:lla aikuispotilaista. Mediaaniaika ensimmäisen silmähaitan alkamiseen aikuisilla oli 147 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 267 vuorokautta. Näillä aikuisilla 38 % potilaista ilmoitti silmähaitan korjaantuneen ja 25 % ilmoitti korjaantumisesta, johon liittyi jälkioireita.

Näön sumentumista raportoitiin 7 %:lla pediatriasta potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen näön sumentumisen alkamiseen pediatriassa potilailla oli 161 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 29 vuorokautta. Kaikki pediatriaset potilaat ilmoittivat näön sumentumistapahtumien korjaantuneen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF)

ReNeu-tutkimuksessa oireetonta alentunutta vasemman kammion ejektiofraktiota raportoitiin 16 %:lla aikuisista. Näistä potilaista vain yhdellä raportoitiin < 50 %:n LVEF, joka johti hoidon lopettamiseen, minkä jälkeen normaalit arvot palautuivat. Muilla aikuispotilailla, joilla oli alentunut LVEF, viiden potilaan hoito keskeytettiin ja yhden potilaan annosta pienennettiin. Mediaaniaika LVEF:n ensimmäiseen laskuun aikuisilla oli 70 vuorokautta. Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio korjaantui 89 %:lla aikuispotilaista.

ReNeu-tutkimuksessa oireetonta alentunutta vasemman kammion ejektiofraktiota raportoitiin 27 %:lla pediatriasta potilaista. Näistä potilaista yhdellä raportoitiin < 50 %:n LVEF, joka korjaantui normaaleihin arvoihin ilman annosmuutosta. Yhdellä potilaalla oli vaikeusasteen 3 alentunut LVEF, joka korjaantui ilman annosmuutosta, ja toisella potilaalla, jolla oli vaikeusasteen 2 alentunut LVEF, hoito keskeytettiin. Lopuilla 12 potilaalla, joilla oli alentunut LVEF, vaikeusaste oli 2 eikä tutkimushoitoon tehty mitään muutoksia näiden tapahtumien vuoksi. Mediaaniaika LVEF:n ensimmäiseen laskuun pediatriassa potilailla oli 132 vuorokautta. Alentunut LVEF korjaantui 67 %:lla pediatriasta potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ihohaitat

ReNeu-tutkimuksessa aknetyypistä dermatiittia ja muuta kuin aknetyypistä ihottumaa ilmeni 90 %:lla aikuispotilaista. Asteen 3 aknetyypistä dermatiittia ilmeni 9 %:lla ja muita asteen 3 ihottumia 1,7 %:lla aikuispotilaista. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 10 %:lla ja annoksen pienentämiseen 10 %:lla aikuispotilaista. Mediaaniaika ensimmäisen ihottuman alkamiseen aikuispotilailla oli 9 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 115 vuorokautta. Näistä aikuispotilaista 33 (64 %) ilmoitti ihottuman korjaantumisesta, 3 (6 %) ilmoitti korjaantumisesta, johon liittyi jälkioireita, ja 8 (15 %) ilmoitti, että ihottuma oli alkanut korjaantua.

ReNeu-tutkimuksessa aknetyypistä dermatiittia ja muuta kuin aknetyypistä ihottumaa ilmeni 70 %:lla pediatriasta potilaista. Asteen 3 aknetyypistä dermatiittia ilmeni 1,8 %:lla ja muita asteen 3 ihottumia 1,8 %:lla. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 4 %:lla ja annoksen pienentämiseen 4 %:lla pediatriasta potilaista. Aknetyypistä dermatiittia esiintyi useammin 12–17-vuotiailla potilailla, kun taas muita ihottumia esiintyi useammin 2–11-vuotiailla potilailla. Mediaaniaika ihottuman ensimmäiseen ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 15 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 155 vuorokautta. Näistä pediatriasta potilasta 27 (69 %) ilmoitti ihottuman korjaantuneen ja 3 (8 %) ilmoitti, että ihottuma oli alkanut korjaantua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tuki- ja liikuntaelimistön kipu

ReNeu-tutkimuksessa tuki- ja liikuntaelimistön kipua (sisälsi tuki- ja liikuntaelimistön kivun, lihassäryn, raajakivun, selkäkivun, tuki- ja liikuntaelinperäisen rintakivun, niskakivun, ei-sydänperäisen rintakivun, nivelsäryn ja luukivun) ilmoitettiin 41 %:lla aikuisista ja 41 %:lla pediatriasta potilaista. Tuki- ja liikuntaelimistön kivun hoitoon samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin kuuluivat tulehduskipulääkkeet, opioidittomat kipulääkkeet ja glukokortikoidit. Hoida tuki- ja liikuntaelimistön kipua kliinisen tarpeen mukaan.

ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen

ReNeu-tutkimuksessa laboratoriossa havaittuja ALAT:n suurenemismuutoksia oli 9 %:lla aikuispotilaista ja 21 %:lla pediatriasta potilaista. Laboratoriossa havaittuja ASAT:n suurenemismuutoksia oli 18 %:lla aikuispotilaista ja 9 %:lla pediatriasta potilaista. Kaikki tapahtumat olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia, eikä asteen 3 tapahtumia ilmoitettu. ALAT- ja ASAT-arvojen suurentuminen ei aiheuttanut yhtäkään hoidon lopetusta, keskeytystä tai annoksen pienentämistä. Tarkkaile ja hoida suurentuneita ALAT- ja ASAT-arvoja kliinisen tarpeen mukaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten oireiden ja merkkien varalta, ja tarpeen mukaan potilaalle on annettava tukihoidtoa ja hänen vointiaan on seurattava asianmukaisesti. Dialyysi on tehokasta yliannostusta hoidettaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet; mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjät, ATC-koodi: L01EE05

Vaikutusmekanismi

Mirdametinibi on selektiivinen, ei-kilpaileva mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin 1 ja 2 (MEK1/2) estäjä. Mirdametinibi estää MEK-aktiivisuutta RAS-RAF-MEK-reittiä. Siksi MEK:n esto estää sellaisten kasvainsolujen proliferaatiota ja selviytymistä, joissa RAF-MEK- ERK-signaalointireitti on aktivoitunut.

Kliininen teho

Mirdametinibin tehoa arvioitiin 114 potilaalla ReNeu-tutkimuksessa, joka oli avoin, yhdellä tutkimusryhmällä toteutettu vaiheen 2 monikeskustutkimus $\geq$ 2-vuotiailla potilailla, joilla oli merkittävää morbiditeettia aiheuttava oireileva, leikkaukseen sopimaton NF1-PN. Leikkaukseen soveltumaton PN määritettiin PN:ksi, jota ei voida poistaa täysin leikkauksessa ilman merkittävän morbiditeetin riskiä, jonka aiheuttavat elintärkeiden rakenteiden läheisyys tai kietoutuminen niiden ympärille, PN:n invasiivisuus tai sen tiheä verisuonitus. Potilaat saivat Ezmekly-valmistetta 2 mg/m² suun kautta kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokauden syklin ensimmäisinä 21 vuorokautena, kunnes sairaus eteni tai potilaalla ilmeni haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Yhteensä 58 aikuispotilasta sai Ezmekly-valmistetta. Mediaani-ikä oli 34,5 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta); 85 % oli valkoihoisia, 64 % oli naisia ja 3,4 % oli iältään yli 65-vuotiaita. Noin puolella potilaista (53 %) oli etenevä PN heidän aloittaessaan tutkimuksessa, 48 %:lla kasvain sijaitsi päässä tai kaulassa ja 69 %:lle oli tehty aiemmin leikkaus. Kaikilla potilailla oli merkittäviä morbiditeetteja. Yleisimmin ilmoitettuja morbiditeetteja olivat kipu (90 %), kosmeettinen haitta tai huomattava epämuodostuma (52 %) ja motorinen toimintahäiriö (40 %).

Yhteensä 56 pediatriasta potilasta sai Ezmekly-valmistetta, heistä 57 % oli 2–11-vuotiaita ja 43 % oli 12–17-vuotiaita. Mediaani-ikä oli 10,0 vuotta (vaihteluväli 2–17 vuotta); potilaista 66 % oli valkoihoisia ja 54 % oli naisia. Puolella osallistujista (50 %) kasvain sijaitsi päässä tai kaulassa, useimmilla osallistujilla oli etenevä PN heidän aloittaessaan tutkimuksessa (63 %) ja 36 %:lle oli tehty aiempi leikkaus. Suurimmalla osalla potilaista (96 %) oli merkittäviä morbiditeetteja. Yleisimmin ilmoitettuja morbiditeetteja olivat kipu (70 %), kosmeettinen haitta tai huomattava epämuodostuma (50 %) ja motorinen toimintahäiriö (27 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vahvistettu objektiivinen vaste (ORR), joka määritettiin sellaisten potilaiden prosenttiosuutena, joilla oli täydellinen vaste (kohde-PN:n häviäminen) tai vahvistettu osittainen vaste (PN:n tilavuus pienentyi ≥ 20 % likimäärin neljän syklin välein tehdyissä peräkkäisissä kasvaimen arvioinneissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana). Kasvaimen vastestatus arvioitiin sokkoutetussa erillisessä keskitetyssä arvioinnissa (BICR) likimäärin neljän syklin välein analysoimalla tilavuus magneettikuvauksessa (MRI). Objektiivinen vaste (ORR) arvioitiin neurofibromatoosien ja schwannoomien vastearviointikriteerien (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REINS) avulla osittaiseksi vasteeksi tai täydelliseksi vasteeksi kahdessa peräkkäisessä BICR-arvioinnissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana.

Toissijainen tehon päätetapahtuma oli määrittää vasteen kesto potilailla, jotka saavuttivat vahvistetun objektiivisen vasteen.

Tehotulokset esitetään taulukossa 5. Mediaaniaika vasteen alkamiseen oli 7,8 kuukautta (vaihteluväli: 4,0–19,0 kuukautta) aikuiskohortissa ja 7,9 kuukautta (vaihteluväli: 4,1–18,8 kuukautta) pediatriisessa kohortissa. Vasteen mediaanikestoa ei saavutettu kummassakaan kohortissa.

Taulukko 5. Tehotulokset ReNeu-tutkimuksessa

	Aikuiset (N = 58)	Pediatriiset potilaat (N = 56)
REINS-arvioinnilla vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) BICR:n mukaan^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 %:n CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Vahvistettu täydellinen vaste, n (%)	0	0
Vahvistettu osittainen vaste, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Vasteen kesto		
DoR ≥ 12 kuukautta ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 kuukautta ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Lyhenteet: CI = luottamusväli, BICR = sokkoutettu erillinen keskitetty arviointi, REINS = neurofibromatoosien ja schwannoomien vastearviointi (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis),

DoR = vasteen kesto

^a Vahvistettu objektiivinen vaste määritettiin osittaiseksi vasteeksi tai täydelliseksi vasteeksi kahdessa peräkkäisessä BICR-arvioinnissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana.

^b Potilaat, joille ei ollut tehty lähtötilanteen jälkeistä MRI-arviointia tai joilla ei ollut vahvistettua objektiivista vastetta, katsottiin hoitoon vastaamattomiksi.

^c Saatiin käyttämällä Clopper-Pearsonin menetelmää.

^d Vasteen kesto (tiedonkeruun katkaisu, kesäkuu 2024) arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset yhdestä tai useammasta pediatriisesta potilasryhmästä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Mirdametinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla, NF1-PN-potilailla ja potilailla, joilla oli edennyt syöpä.

Imeytyminen

Aikuisilla osallistujilla, joilla oli NF1-PN, useiden suun kautta kahdesti vuorokaudessa otettujen 2 mg/m² annosten jälkeen geometrinen keskiarvo [geometrinen % variaatiokerroin (CV)] C_{max}-arvosta oli 188 (52 %) ng/ml ja AUC_{last}-arvosta 431 (43 %) ng × h/ml. Suun kautta annostelun jälkeen mirdametinibi tuotti vakaan tilan huippupitoisuuden plasmassa (T_{max}) noin tunti annoksen ottamisen jälkeen.

Ruuan vaikutus

Terveillä aikuisilla osallistujilla yksi 20 mg annos mirdametinibia, joka otettiin runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian yhteydessä, aiheutti 43 % matalamman C_{max}-arvon, kun taas pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) ei muuttunut merkitsevästi (AUC_{inf} laski 7 %). Enimmäispitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen kului noin 3 tuntia pidempään. Vaikutusta C_{max}-arvoon ei pidetä kliinisesti merkittävänä, koska vaikutusta kokonaisaltistukseen ei ole.

Jakautuminen

Yhden suun kautta otetun 4 mg [¹⁴C] mirdametinibiannoksen jälkeen terveillä tutkittavilla keskimääräinen näennäinen mirdametinibin jakautumistilavuus oli 255 l. Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on > 99 %. Mirdametinibi sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (> 99 %). Sitoutuminen α1-happamaan glykoproteiiniin (AAG) vaihteli välillä 17,2–54,3 %. Mirdametinibin veri-plasmasuhde on 0,61.

Biotransformaatio

Mirdametinibi metaboloituu suurilta osin glukuronidaation, hydrolyysin ja oksidaation kautta uridiinidifosfaatin glukuronosyylitransferaasi- (UGT) ja karboksyyliesterasientsyymien (CES) välityksellä, josta syntyy M22:ta (toissijainen O-glukuronidimetaboliitti) ja M15:tä (karboksyylihappometaboliitti). Alle 10 % erittyy muuttumattomana.

Yhteisvaikutukset

Mirdametinibin vaikutus CYP450-entsyymeihin

Mirdametinibi, M15 ja M22 eivät ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n inhibiittoreita *in vitro*. Mirdametinibi ja M22 eivät inhiboi CYP2C8:a tai CYP2C9:ä. M15 on CYP2C8:n ja CYP2C9:n inhibiittori *in vitro*, mutta kuitenkin kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on pieni inhibition mahdollisuus. Mirdametinibi ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n indusori *in vitro*. Mirdametinibi on CYP3A4:n indusori *in vitro*, mutta CYP3A4:n induktio kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on kuitenkin epätodennäköistä.

Mirdametinibin vaikutus UDP-glukuronosyylitransferaasiin (UGT)

Mirdametinibi ei ole isoformien UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 tai UGT2B15 estäjä *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. M15 ei ole isoformien UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 tai UGT2B17 inhibiittori *in vitro*. M15 on UGT1A1:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n inhibiittori *in vitro*, mutta kuitenkin kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on pieni inhibition mahdollisuus.

Mirdametinin vaikutus lääkeaineiden kuljettajaproteiineihin

Mirdametini ja M15 eivät estä rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), P-glykoproteiinin (P-gp), OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT2:n, OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n tai MATE2K:n kuljettajia *in vitro*.

M22 ei inhiboi P-gp:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n tai MATE2K:n kuljettajia *in vitro*. *In vitro* -tutkimusten perusteella M22 inhiboi BCRP:tä, OATP1B1:ä ja OATP2B1:ä, mutta näiden vaikutusten kliinistä relevanssia ei voida määrittää M22:n maksimaalisia plasmapitoisuuksia ja sen proteiineihin sitoutumista koskevien epävarmuuksien vuoksi.

In vitro -tutkimusten perusteella mirdametini on BCRP:n ja P-gp-kuljettajien substraatti ja M15 on BCRP:n substraatti, mutta niillä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Eliminaatio

Kun terveille aikuisille tutkittaville annettiin 4 mg:n kerta-annos radiomerkittyä mirdametiniä, 68 % annoksesta erittyi virtsaan (0,7 % muuttumattomana) ja 27 % erittyi ulosteisiin (8,7 % muuttumattomana virtsassa ja ulosteissa). Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 28 tuntia. Näennäinen systeeminen puhdistuma (CL/F) on 6,34 l/h.

Lineaarisuus

C_{max} - ja AUC_{tau} -arvoina mitattu mirdametiniäلتست suuren yleisesti suhteessa annokseen välillä 1 mg kerran vuorokaudessa / kahdesti vuorokaudessa – 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Annoksen ja altistuksen lineaarinen suhde vahvistettiin populaatiofarmakokineettisillä analyyseillä annostasoilla 1–20 mg mirdametiniä kahdesti vuorokaudessa. Keskimääräinen kertymissuhde vaihteli välillä 1,1–1,9 annostasoilla 1–30 mg.

Vakaan tilan pitoisuudet NF1-PN-potilailla saavutetaan keskimäärin 6 vuorokauden toistuvan annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ikä (2–86 vuotta), sukupuoli ja rotu (72 % valkoihoisia, 11 % tummaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 12 % aasialaisia) eivät vaikuta merkittävästi mirdametinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti (ESRD).

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma viittaa lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan, osallistui mirdametinin klinisiin tutkimuksiin. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman kautta arvioituna) ei vaikuta mirdametiniäلتست.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit potilaista, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, eivät osoita merkityksellisiä vaikutuksia altistukseen.

Pediatriset potilaat

Lasten farmakokineettinen profiili on samankaltainen kuin aikuisten.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Mirdametinibi ei ollut genotoksinen bakteerien takaisinmutaatiomäärityksessä (Ames) tai ihmisen lymfosyyttien *in vitro* -kromosomipoikkeavuusanalyysissa, mutta rotilla tehdyissä *in vivo* -mikrotumatutkimuksessa ja *in vivo* -kromosomipoikkeavuustutkimuksessa tulokset olivat tulkinnanvaraisia. Mahdollista genotoksisuuden riskiä ihmisillä ei voitu sulkea pois kliinisellä altistusalueella.

Mirdametinibi ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisillä hiirillä annoksella 5 mg/kg/vrk (kolminkertainen ihmisen altistus). Koska genotoksisuuden riskiä ihmisillä ei voida sulkea pois hoitoannoksilla ja kaksivuotinen rottien karsinogeenisuustutkimus suoritetaan kliinistä altistusta pienemmillä altistuksilla, karsinogeenisuuden riskiä ei voida sulkea pois.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suun kautta tapahtuvan toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimus suoritettiin enintään kolmen kuukauden aikana rotille ja koirille. Ensisijaiset MEK-eston aiheuttamat toksisuudet kohdistuivat ihoon ja maha-suolikanavaan ihmisen altistusta pienemmillä annoksilla. Kolme kuukautta kestäneessä mirdametinibin rottatutkimuksessa, jossa annokset olivat likimäärin ihmisen altistusta vastaavia, rotilla ilmeni reisiluun kasvulevyjen dysplasiaa, pitkien luiden metafyysien luuytimen niukkasoluisuutta ja pitkien luiden metafyysien luupalkkien paksuuntumista. Urosrotat olivat herkempiä näille vaikutuksille. Näitä luuvaikutuksia ei havaittu muilla lajeilla (koirat, apinat tai hiiret). Kasvulevyjen dysplasian korjaantumista ei arvioitu. Rotilla systeemistä mineralisaatiota ja löydöksiä silmissä (sarveiskalvosamentumat ja sarveiskalvon epiteelin atrofia tai ohentuminen) havaittiin toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat ihmisen altistusta pienempiä. Maksaesäntymiarvojen nousua (rotilla) ja hepatosellulaarisen nekroosin lisääntymistä (rotilla, hiirillä ja koirilla) havaittiin hoitoannoksia vastaavilla annoksilla. Jaavanmakakeilla tehdyssä kaksiviikkoisessa tutkimuksessa havaittiin sappirakkotoksisuutta altistuksilla, jotka olivat > 2,5-kertaisia ihmisen altistukseen verrattuna.

Keskushermostovaikutuksia havaittiin koirilla kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa altistukset olivat noin 1,5-kertaisia ihmisen altistukseen verrattuna. Nämä koirilla havaitut vaikutukset, kuten heikentynyt tasapaino ja vapina, korjaantuivat, eikä niillä ollut mikroskopialla havaittuja korrelaatteja.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- ja naarasrotille tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa korkeintaan 1,0 mg/kg/vrk mirdametinibiannos (vastaa AUC-arvon perusteella likimäärin ihmisen altistusta suositellulla annoksella) ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen kummallakaan sukupuolella. Kolme kuukautta kestäneessä rotille tehdyssä toistuvan altistuksen toksikologiatutkimuksessa mirdametinibi aiheutti munasarjojen painon pienenemistä ja lisäsi follikkelikystia, jotka liittyivät keltarauhasten määrän vähenemiseen $\geq 0,3$ mg/kg/vrk annosten yhteydessä (0,5-kertainen altistus ihmisen altistukseen verrattuna), sekä kivesten niukkasoluisuutta ja lisäkivesten painon pienenemistä annoksella 1 mg/kg/vrk (2,1-kertainen altistus ihmisen altistukseen verrattuna).

Tiineille rotille ja kaniineille tehdyissä alustavissa alkion- ja sikiönkehitystoksisuustutkimuksissa mirdametinibi aiheutti alkion kiinnittymisen jälkeistä katoa (varhaiset ja myöhäiset resorptiot) ja pienensi sikiöiden kehonpainoa altistuksilla, jotka olivat ihmisen suositellun annoksen aiheuttamia altistuksia pienempiä. Rotille tehdyssä alustavassa tutkimuksessa yhdellä sikiöllä todettiin raajojen epämuodostumia annoksilla, jotka olivat 3,6 kertaa ihmisen suositeltua annosta suurempia. Lopullisia

alkion- ja sikiönkehitystutkimuksia ja pre- ja postnataalisia kehitystutkimuksia ei ole tehty mirdametinibilla.

Fototoksisuus

Mirdametinibia koskevat tulokset olivat epäselviä hiirille tehdyissä *in vitro* fibroblastien fototoksisuusmäärittelyissä, jotka tehtiin hoitoannoksia huomattavasti suuremmilla pitoisuuksilla. Mirdametinibia ei kertynyt rottien ihoon tai silmiin, mikä viittaa vähäiseen fototoksisuuden riskiin mirdametinibia käyttävillä potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori

Liivate (E441)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen (E133)

Painomuste

Kaliumhydroksidi (E525)
Propyleeniglykoli (E1520)
Puhdistettu vesi
Shellakka (E904)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Korkeatiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on turvasuljin ja alumiinifoliosta valmistettu induktiosinetti.

1 mg kapselit, kovat, toimitetaan kotelossa, jossa on yksi 42 kapselia sisältävä purkki.

2 mg kapselit, kovat, toimitetaan kotelossa, jossa on yksi 42 tai 84 kapselia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 mg mirdametinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Soikeat, valkoiset tai luonnonvalkoiset dispergoituvat tabletit (noin 6 mm × 9 mm), joissa on toisella puolella merkintä "S".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ezmekly on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana oireisten, leikkaukseen sopimattomien pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsi- ja aikuispotilaille, joilla on neurofibromatoosi 1 (NF1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ezmekly-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sellaisten potilaiden diagnosoinnista ja hoidosta, joilla on NF1-peräisiä kasvaimia.

Annostus

Suosittelun Ezmekly-annos on 2 mg/m² kehon pinta-alaa (BSA) kohden kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) ensimmäisinä 21 vuorokautena 28 vuorokauden sykleissä. Enimmäisannos on 4 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. taulukko 1).

Ezmekly-valmistetta on saatavilla myös kovina kapseleina. Dispergoituvia tabletteja suositellaan käytettäväksi 2 – < 6-vuotiaille potilaille sekä aikuisille, joilla on vaikeuksia nielaista kapselit kokonaisina. Suositeltua annosta ei ole vahvistettu potilaille, joiden BSA on alle 0,40 m².

Taulukko 1: Suositeltu annos kehon pinta-alan mukaan

Kehon pinta-ala (BSA)	Suosittelun annos
0,40–0,69 m ²	1 mg kahdesti vuorokaudessa
0,70–1,04 m ²	2 mg kahdesti vuorokaudessa
1,05–1,49 m ²	3 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 1,50 m ²	4 mg kahdesti vuorokaudessa

Hoidon kesto

Ezmekly-hoitoa tulee jatkaa, kunnes pleksiforminen neurofibrooma etenee tai potilaalle kehittyy haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Annoksen unohtuminen

Jos Ezmekly-annos jää välistä, korvaavaa annosta ei saa ottaa. Potilaan tulee ottaa seuraava annos aikataulun mukaan.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa Ezmekly-annoksen ottamisen jälkeen, korvaavaa annosta ei saa ottaa. Potilaan tulee ottaa seuraava annos aikataulun mukaan. Oksentelua voidaan hallita kliinisen tarpeen mukaan esimerkiksi pahoinvointilääkkeillä.

Annoksen muuttaminen

Ezmekly-hoito saatetaan joutua keskeyttämään, annosta voidaan joutua pienentämään tai hoito voidaan joutua lopettamaan kokonaan yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Suositellut annosten pienennykset on esitetty taulukossa 2. Hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, jotka eivät siedä Ezmekly-hoitoa yhden annoksen pienentämisen jälkeen.

Taulukko 2: Suositellut annoksen pienennykset

Kehon pinta-ala (BSA)	Pienenetty annos	
	Aamu	Ilta
0,40–0,69 m ²	1 mg kerran vuorokaudessa	
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

Taulukossa 3 esitetään potilaiden hoito tähän lääkevalmisteeseen liittyvien haittavaikutusten mukaan.

Taulukko 3: Suositeltu annoksen muuttaminen haittavaikutusten mukaan

Haittavaikutuksen vaikeusaste^a	Suosittelut Ezmekly-annoksen muutos
Silmähaitat (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Aste ≤ 2	Jatka hoitoa. Harkitse silmätutkimuksia 2–4 viikon välein, kunnes haittavaikutus lievenee.
Aste ≥ 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jos toipuminen tapahtuu ≤ 14 vuorokaudessa, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2). Jos toipuminen tapahtuu > 14 vuorokaudessa, harkitse hoidon lopettamista.
Minkä tahansa asteen oireeton verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen (RPED)	Jatka hoitoa. Silmätutkimus on tehtävä 3 viikon välein, kunnes tila korjaantuu.
Oireileva RPED	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus paranee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Verkkokalvon laskimotukos (RVO)	Lopeta hoito pysyvästi.
Vasemman kammion alentunut ejektiofraktio (LVEF) (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Oireeton absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema on alle 20 % ja suurempi kuin normaalin alaraja.	Jatka hoitoa.
Oireeton absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema on vähintään 10 % lähtötilanteesta ja matalampi kuin normaalin alaraja.	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Mikä tahansa absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion alenema, joka on vähintään 20 % lähtötilanteesta.	Lopeta hoito pysyvästi.
Ihohaitat (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8)	
Asteen 1 tai 2 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Jatka hoitoa.
Sietämätön asteen 2 tai asteen 3 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Asteen 3 tai asteen 4 aknetyyppinen dermatiitti tai ei-aknetyyppinen ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	
Sietämätön asteen 2 tai asteen 3 haittavaikutus	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).
Aste 4	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2). Harkitse hoidon lopettamista.

^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 5.0

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden ikä on vähintään 65 vuotta. Vähintään 65-vuotiaista potilaista on vain vähän kliinisiä tietoja (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Ezmekly-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCl} \geq 15 - < 30 \text{ ml/min}$), tai potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ESRD), ja siksi annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiini $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$). Ezmekly-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, joten annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ezmekly-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ezmekly-valmiste otetaan suun kautta.

Dispergoituvat tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Dispergoituvat Ezmekly-tabletit voidaan nielaista kokonaisina, tai jos kokonaisten dispergoituvien tablettien annostelu ei ole mahdollista, dispergoituvat tabletit voidaan hajottaa veteen ja antaa sitten suun kautta lääkemitan avulla. Ezmekly-oraalisuspensio voidaan annostella myös enteraalisen ruokintaletkun kautta. Katso oraalisuspension valmistelu- ja annosteluohjeet kohdasta 6.6.

Ezmekly-valmistetta on saatavilla myös kapseleina. Dispergoituvia tabletteja suositellaan käytettäväksi $2 - < 6$ -vuotiaille potilaille sekä aikuisille, joiden on vaikea niellä kapseleita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmähaitat

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista uusista näköhäiriöistä. Ezmekly-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa saaneilla aikuispotilailla ilmoitettiin verkkokalvon laskimotukosta (RVO) ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista (RPED) (ks. kohta 4.8).

Laaja silmätutkimus on tehtävä lapsille, nuorille ja aikuisille ennen hoidon aloitusta, säännöllisin väliajoin hoidon aikana ja aina, kun potilas ilmoittaa uusista tai pahentuneista näköhäiriöistä, kuten näön sumentumisesta. Jos ilmenee haittavaikutuksia silmissä, mirdametinihoito on keskeytettävä, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen. Jos diagnosoidaan RVO, mirdametinihoito on lopetettava pysyvästi. Jos diagnosoidaan oireileva RPED, mirdametinihoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus paranee, ja hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella. Jos potilaalla on diagnosoitu RPED, johon ei liity näöntarkkuuden heikkenemistä, hoitoa voidaan jatkaa, mutta silmätutkimus on tehtävä 3 viikon välein, kunnes oire korjaantuu (ks. kohta 4.2).

Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF)

ReNeu-tutkimuksessa 16 %:lla aikuispotilaista ja 27 %:lla pediatrisista potilasta havaittiin oireeton LVEF:n > 10 %:n alentuminen lähtötilanteesta. Kaikki LVEF:n alenemiset kliinisissä tutkimuksissa olivat oireettomia sekä aikuispotilailla että pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita, joilla oli ollut aiemmin heikentynyt LVEF tai joiden LVEF oli lähtötilanteessa laitoksessa käytettyä normaalin alarajaa (LLN) matalampi, ei ole tutkittu. LVEF-arvot tulee määrittää sydämen kaikikutkimuksella ennen hoidon aloittamista lähtöarvojen selvittämiseksi, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana ja sen jälkeen aina, kun se on kliinisesti tarpeen. Potilaan ejektiofraktion on ylitettävä laitoksessa käytetty LLN ennen hoidon aloittamista.

Vasemman kammion ejektiofraktion alentumista voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Ihohaitat

Ihon haittavaikutuksia, kuten ihottumaa (aknetyyppinen dermatiitti ja ei-aknetyyppinen), kuivaa ihoa, kutinaa, ekseema ja hiusten muutoksia on ilmoitettu ReNeu-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8.).

Potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos heillä ilmenee mitä tahansa ihoreaktioita. Tukihoito, kuten perusvoiteiden käyttö, on aloitettava heti, kun ilmenee ensimmäisiä merkkejä ihohaitoista. Mirdametinibihoito on keskeytettävä, annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Karsinogeenisuuden riski

Mahdollista karsinogeenisuuden riskiä ihmisillä ei voitu sulkea pois hoitoannoksilla (ks. kohta 5.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Mirdametinibia ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Sekä mies- että naispotilaita (jotka voivat saada lapsia) on ohjeistettava tehokkaan ehkäisyn käytöstä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset mirdametinibin farmakokinetiikkaan

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että useat uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi- (UGT) ja karboksyyliesteri (CES) -entsyymit metaboloivat mirdametinibia. Ei ole suoritettu kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin näiden entsyymien voimakkaiden indusorien ja estäjien vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun mirdametinibia käytetään yhtä aikaa sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään joko indusoivan tai estävän näiden entsyymien toimintaa: probenesidi, diklofenaakki (UGT-estäjät), rifampisiini (UGT-indusori) (ks. kohta 5.2).

Mirdametinibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Mirdametinibin vaikutusta systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden altistukseen ei ole arvioitu. Siksi naisille, jotka käyttävät systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, on suositeltava lisäksi estemenetelmän käyttöä (ks. kohta 4.6).

Mahahappoa vähentävien aineiden vaikutukset mirdametiniiniin

Mirdametiniinin ja protonipumpun estäjien, antasidien tai H₂-reseptorin antagonistien samanaikaisella käytöllä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia, sillä mirdametiniinilla ei esiinny pH-arvosta riippuvaa hajoamista. Ezmekly-valmistetta voidaan käyttää rajoituksetta samanaikaisesti mahalaukun pH:ta muuttavien aineiden kanssa (esim. H₂-reseptorin antagonistit ja protonipumpun estäjät).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että Ezmekly voi vahingoittaa sikiötä ja että heidän on vältettävä raskaaksi tulemistä Ezmekly-hoidon aikana. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestiä ennen hoidon aloittamista. Sekä nais- että miespotilaita (jotka voivat saada lapsia) on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja naisia 6 kuukauden ja miehiä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Mirdametiniinin vaikutusta systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmistuksen altistukseen ei ole arvioitu, ja siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäville naisille on suositeltava lisäksi estemenetelmän käyttöä.

Raskaus

Mirdametiniinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ezmekly-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos Ezmekly-valmistetta saava naispotilas tai Ezmekly-valmistetta saavan miespotilaan naispuolinen kumppani tulee raskaaksi, hänelle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö mirdametiniini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, ja siksi imetys on lopetettava Ezmekly-hoidon ajaksi, eikä sitä saa jatkaa ennen kuin viimeisestä annoksesta on kulunut 1 viikko.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella Ezmekly voi heikentää lisääntymiskykyisten miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Ei tiedetä, korjaantuvatko naaraiden ja urosten lisääntymiselimiin kohdistuvat muutokset eläimillä (ks. kohta 5.3). Tietoja ei ole saatavilla mirdametiniinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ezmekly-valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Mirdametiniinihoidon yhteydessä on raportoitu väsymystä ja näön sumentumista (ks. kohta 4.8). Potilaiden, jotka havaitsevat näitä oireita, on oltava varovaisia ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisten NF1-potilaiden joukossa yleisimpiä minkä tahansa asteisia haittavaikutuksia olivat aknetyyppinen dermatiitti (83 %), ripuli (55 %), pahoinvointi (55 %), suurentunut veren kreatiiniinikinaasiarvo (47 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (41 %), oksentelu (37 %) ja väsymys (36 %). Hoidon lopettamiseen johtavia haittavaikutuksia > 1 aikuispotilaalla olivat aknetyyppinen dermatiitti, ripuli, pahoinvointi, ihottuma ja oksentelu. Seuraavia vakavia haittavaikutuksia

ilmoitettiin: vatsakipu (3 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (1,3 %) ja verkkokalvon laskimotukos (1,3 %).

Pediatristen NF1-potilaiden joukossa yleisimpiä haittavaikutuksia, kaikki vaikeusasteet huomioiden, olivat suurentunut veren kreatiinikinaasiarvo (59 %), ripuli (53 %), aknetyyppinen dermatiitti (43 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (41 %), vatsakipu (40 %), oksentelu (40 %) ja päänsärky (36 %). Seuraava vakava haittavaikutus ilmoitettiin: tuki- ja liikuntaelimestön kipu (1,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Mirdametinin turvallisuusprofiili on määritetty arvioimalla 75 aikuispotilaasta ja 58 pediatrisesta potilaasta koostuva yhdistetty turvallisuuspopulaatio, jossa potilaat saivat annosta 2 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokautta kestävänsä syklin ensimmäisten 21 vuorokauden aikana. Tämä potilaspooli koostui ReNeu-tutkimuksessa (pääasiainen tutkimusjoukko) 114 potilaasta (58 aikuista, 56 pediatria potilasta) ja NF-106-tutkimuksessa 19 potilaasta (17 aikuista, 2 pediatria potilasta).

Aikuispoolissa (N = 75) mirdametinihoidon kokonaiskeston mediaani oli 18,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,4 – < 45,6 kuukautta).

Pediatrisessa poolissa (N = 58, sisälsi 32 iältään ≥ 2 – 11-vuotiaasta potilasta) mirdametinihoidon kokonaiskeston mediaani oli 21,9 kuukautta (vaihteluväli: 1,6 – < 40,1 kuukautta).

Taulukossa 4 esitetään turvallisuuspopulaatiossa tunnistetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) mukaan. Suositellut termit haittavaikutuksille on järjestetty jokaisessa elinjärjestelmäluokassa esiintymistiheyden ja tämän jälkeen vaikeusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 4. Turvallisuuspopulaatiossa ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatrisen pooli (N = 58)	
		Kokonaisyhteisyys (kaikki CTCAE-asteet)	Vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutusten yleisyys	Kokonaisyhteisyys (kaikki CTCAE-asteet)	Vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutusten yleisyys
Infektiot	Paronykia	Yleinen (3 %)	–	Hyvin yleinen (33 %)	–
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (16 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (36 %)	Yleinen (2 %)
Silmät	Näön sumentuminen	Yleinen (9 %)	–	Yleinen (7 %)	–
	Verkkokalvon laskimotukos	Yleinen (3 %)	Yleinen (1 %)	–	–
	RPED (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen)	Yleinen (1 %)	–	–	–

MedDRA- elinjärjestelmäl uokka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatrinen pooli (N = 58)	
		Kokonaisyl eisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaik utusten yleisyys	Kokonaisy leisyys (kaikki CTCAE- asteet)	Vähintään CTCAE- asteen 3 haittavaikut usten yleisyys
Ruoansulatuselim istö	Ripuli	Hyvin yleinen (55 %)	–	Hyvin yleinen (53 %)	Yleinen (5 %)
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (55 %)	–	Hyvin yleinen (29 %)	–
	Oksentelu	Hyvin yleinen (37 %)	–	Hyvin yleinen (40 %)	–
	Vatsakipu ^a	Hyvin yleinen (20 %)	Yleinen (4 %)	Hyvin yleinen (40 %)	Yleinen (3 %)
	Ummetus	Hyvin yleinen (19 %)	–	Hyvin yleinen (10 %)	–
	Kuiva suu	Yleinen (7 %)	–	–	–
	Suutulehdus ^b	Yleinen (5 %)	–	Hyvin yleinen (19 %)	–
Iho ja ihonalainen kudos	Aknetyyppinen dermatiitti	Hyvin yleinen (83 %)	Yleinen (7 %)	Hyvin yleinen (43 %)	Yleinen (2 %)
	Ihottuma ^c	Hyvin yleinen (17 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (33 %)	Yleinen (2 %)
	Kuiva iho	Hyvin yleinen (13 %)	–	Hyvin yleinen (17 %)	–
	Alopesia	Hyvin yleinen (12 %)	–	Hyvin yleinen (14 %)	–
	Kutina	Hyvin yleinen (13 %)	–	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Ekseema	Yleinen (3 %)	–	Hyvin yleinen (14 %)	–
	Hiusten värimuutokset	Yleinen (1 %)	–	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Hiusten poikkeava rakenne	Yleinen (1 %)	–	Yleinen (5 %)	–

MedDRA-elinjärjestelmäluoikka	MedDRA-termi	Aikuispooli (N = 75)		Pediatriinen pooli (N = 58)	
		Kokonaisyleisyys (kaikki CTCAE-asteet)	Vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutusten yleisyys	Kokonaisyleisyys (kaikki CTCAE-asteet)	Vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutusten yleisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu ^d	Hyvin yleinen (41 %)	Yleinen (7 %)	Hyvin yleinen (41 %)	Yleinen (2 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Hyvin yleinen (36 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (12 %)	–
	Perifeerinen edeema ^e	Hyvin yleinen (12 %)	–	Yleinen (5 %)	–
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiinikinaasiarvo	Hyvin yleinen (47 %)	Yleinen (3 %)	Hyvin yleinen (59 %)	Yleinen (5 %)
	Suurentunut ASAT-arvo	Hyvin yleinen (16 %)	–	Yleinen (9 %)	–
	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Hyvin yleinen (14 %)	–	Hyvin yleinen (24 %)	–
	Pienentynyt ejektiofraktio	Hyvin yleinen (12 %)	–	Hyvin yleinen (26 %)	Yleinen (2 %)
	Pienentynyt neutrofiilimäärä	Yleinen (8 %)	Yleinen (1 %)	Hyvin yleinen (30 %)	Hyvin yleinen (11 %)
	Pienentynyt valkosolumäärä	Yleinen (7 %)	–	Hyvin yleinen (39 %)	–
	Suurentunut ALAT-arvo	Yleinen (7 %)	–	Hyvin yleinen (21 %)	–

^a Vatsakipuun sisältyvät vatsakipu ja ylävatsakipu.

^b Suutulehdukseen sisältyvät suutulehdus, suun haavauma, aftahaavauma.

^c Ihottumaan sisältyvät ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, eksfoliativinen ihottuma, näppylä, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma.

^d Tuki- ja liikuntaelimestön kipuun sisältyvät tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihassärky, raajakipu, selkäkipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu, niskakipu, ei-sydänperäinen rintakipu, nivelsärky, luukipu.

^e Perifeeriseen edeemaan sisältyvät perifeerinen edeema, ääreisosien turvotus.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Silmähaitat

ReNeu-tutkimuksessa verkkokalvon laskimotukos (RVO) havaittiin 3 %:lla aikuispotilaista. Näihin tapauksiin sisältyi 1,7 %:lla potilaista vaikeusasteen 3 RVO, joka johti hoidon pysyvään lopettamiseen. Oireeton vaikeusasteen 1 verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen (RPED) tapahtui 1,7 %:lla potilaista, ja se hoidettiin ilman annosmuutosta. Näön sumentumista raportoitiin 12 %:lla

aikuispotilaista. Mediaaniaika ensimmäisen silmähaitan alkamiseen aikuisilla oli 147 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 267 vuorokautta. Näillä aikuisilla 38 % potilaista ilmoitti silmähaitan korjaantuneen ja 25 % ilmoitti korjaantumisesta, johon liittyi jälkioireita.

Näön sumentumista raportoitiin 7 %:lla pediatriasta potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen näön sumentumisen alkamiseen pediatriassa potilailla oli 161 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 29 vuorokautta. Kaikki pediatriaset potilaat ilmoittivat näön sumentumistapahtumien korjaantuneen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF)

ReNeu-tutkimuksessa oireetonta alentunutta vasemman kammion ejektiofraktiota raportoitiin 16 %:lla aikuisista. Näistä potilaista vain yhdellä raportoitiin < 50 %:n LVEF, joka johti hoidon lopettamiseen, minkä jälkeen normaalit arvot palautuivat. Muilla aikuispotilailla, joilla oli alentunut LVEF, viiden potilaan hoito keskeytettiin ja yhden potilaan annosta pienennettiin. Mediaaniaika LVEF:n ensimmäiseen laskuun aikuisilla oli 70 vuorokautta. Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio korjaantui 89 %:lla aikuispotilaista.

ReNeu-tutkimuksessa oireetonta alentunutta vasemman kammion ejektiofraktiota raportoitiin 27 %:lla pediatriasta potilaista. Näistä potilaista yhdellä raportoitiin < 50 %:n LVEF, joka korjaantui normaaleihin arvoihin ilman annosmuutosta. Yhdellä potilaalla oli vaikeusasteen 3 alentunut LVEF, joka korjaantui ilman annosmuutosta ja toisella potilaalla, jolla oli vaikeusasteen 2 alentunut LVEF, hoito keskeytettiin. Lopuilla 12 potilaalla, joilla oli alentunut LVEF, vaikeusaste oli 2 eikä tutkimushoitoon tehty mitään muutoksia näiden tapahtumien vuoksi. Mediaaniaika LVEF:n ensimmäiseen laskuun pediatriassa potilailla oli 132 vuorokautta. Alentunut LVEF korjaantui 67 %:lla pediatriasta potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ihohaitat

ReNeu-tutkimuksessa aknetyypistä dermatiittia ja muuta kuin aknetyypistä ihottumaa ilmeni 90 %:lla aikuispotilaista. Asteen 3 aknetyypistä dermatiittia ilmeni 9 %:lla ja muita asteen 3 ihottumia 1,7 %:lla aikuispotilaista. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 10 %:lla ja annoksen pienentämiseen 10 %:lla aikuispotilaista. Mediaaniaika ensimmäisen ihottuman alkamiseen aikuispotilailla oli 9 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 115 vuorokautta. Näistä aikuispotilaista 33 (64 %) ilmoitti ihottuman korjaantumisesta, 3 (6 %) ilmoitti korjaantumisesta, johon liittyi jälkioireita, ja 8 (15 %) ilmoitti, että ihottuma oli alkanut korjaantua.

ReNeu-tutkimuksessa aknetyypistä dermatiittia ja muuta kuin aknetyypistä ihottumaa ilmeni 70 %:lla pediatriasta potilaista. Asteen 3 aknetyypistä dermatiittia ilmeni 1,8 %:lla ja muita asteen 3 ei-aknetyypisiä ihottumia 1,8 %:lla. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 4 %:lla ja annoksen pienentämiseen 4 %:lla pediatriasta potilaista. Aknetyypistä dermatiittia esiintyi useammin 12–17-vuotiailla potilailla, kun taas muita ihottumia esiintyi useammin 2–11-vuotiailla potilailla. Mediaaniaika ihottuman ensimmäiseen ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 15 vuorokautta. Haitan korjaantumiseen kulunut mediaaniaika oli 155 vuorokautta. Näistä pediatriasta potilasta 27 (69 %) ilmoitti ihottuman korjaantuneen ja 3 (8 %) ilmoitti, että ihottuma oli alkanut korjaantua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tuki- ja liikuntaelimistön kipu

ReNeu-tutkimuksessa tuki- ja liikuntaelimistön kipua (sisälsi tuki- ja liikuntaelimistön kivun, lihassäryn, raajakivun, selkäkivun, tuki- ja liikuntaelinperäisen rintakivun, niskakivun, ei-sydänperäisen rintakivun, nivelsäryn ja luukivun) ilmoitettiin 41 %:lla aikuisista ja 41 %:lla pediatriasta potilaista. Tuki- ja liikuntaelimistön kivun hoitoon samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin kuuluivat tulehduskipulääkkeet, opioidittomat kipulääkkeet ja glukokortikoidit. Hoida tuki- ja liikuntaelimistön kipua kliinisen tarpeen mukaan.

ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen

ReNeu-tutkimuksessa laboratoriossa havaittuja ALAT:n suurenemismuutoksia oli 9 %:lla aikuispotilaista ja 21 %:lla pediatrisista potilaista. Laboratoriossa havaittuja ASAT:n suurenemismuutoksia oli 18 %:lla aikuispotilaista ja 9 %:lla pediatrisista potilaista. Kaikki tapahtumat olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia, eikä asteen 3 tapahtumia ilmoitettu. ALAT- ja ASAT-arvojen suurentuminen ei aiheuttanut yhtäkään hoidon lopetusta, keskeytystä tai annoksen pienentämistä. Tarkkaile ja hoida suurentuneita ALAT- ja ASAT-arvoja kliinisen tarpeen mukaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten oireiden ja merkkien varalta, ja tarpeen mukaan potilaalle on annettava tukihoidoa ja hänen vointiaan on seurattava asianmukaisesti. Dialyysi on tehontota yliannostusta hoidettaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet; mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjät, ATC-koodi: L01EE05

Vaikutusmekanismi

Mirdametinibi on selektiivinen, ei-kilpaileva mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin 1 ja 2 (MEK1/2) estäjä. Mirdametinibi estää MEK-aktiivisuutta RAS-RAF-MEK-reittiä. Siksi MEK:n esto estää sellaisten kasvainsolujen proliferaatiota ja selviytymistä, joissa RAF-MEK- ERK-signaalointireitti on aktivoitunut.

Kliininen teho

Mirdametinibin tehoa arvioitiin 114 potilaalla ReNeu-tutkimuksessa, joka oli avoin, yhdellä tutkimusryhmällä toteutettu vaiheen 2 monikeskustutkimus ≥ 2 -vuotiailla potilailla, joilla oli merkittävää morbiditeettia aiheuttava oireileva, leikkaukseen sopimaton NF1-PN. Leikkaukseen soveltumaton PN määritettiin PN:ksi, jota ei voida poistaa täysin leikkauksessa ilman merkittävän morbiditeetin riskiä, jonka aiheuttavat elintärkeiden rakenteiden läheisyys tai kietoutuminen niiden ympärille, PN:n invasiivisuus tai sen tiheä verisuonitus. Potilaat saivat Ezmekly-valmistetta 2 mg/m² suun kautta kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokauden syklin ensimmäisinä 21 vuorokautena, kunnes sairaus eteni tai potilaalla ilmeni haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Yhteensä 58 aikuispotilasta sai Ezmekly-valmistetta. Mediaani-ikä oli 34,5 vuotta (vaihteluväli 18–69 vuotta); 85 % oli valkoihoisia, 64 % oli naisia ja 3,4 % oli iältään yli 65-vuotiaita. Noin puolella potilaista (53 %) oli etenevä PN heidän aloittaessaan tutkimuksessa, 48 %:lla kasvain sijaitsi päässä tai kaulassa ja 69 %:lle oli tehty aiemmin leikkaus. Kaikilla potilailla oli merkittäviä morbiditeetteja. Yleisimmin ilmoitettuja morbiditeetteja olivat kipu (90 %), kosmeettinen haitta tai huomattava epämuodostuma (52 %) ja motorinen toimintahäiriö (40 %).

Yhteensä 56 pediatria potilasta sai Ezmekly-valmistetta: heistä 57 % oli 2–11-vuotiaita ja 43 % oli 12–17-vuotiaita. Mediaani-ikä oli 10,0 vuotta (vaihteluväli 2–17 vuotta); potilaista 66 % oli valkoihoisia ja 54 % oli naisia. Puolella osallistujista (50 %) kasvain sijaitsi päässä tai kaulassa, useimmilla osallistujilla oli etenevä PN heidän aloittaessaan tutkimuksessa (63 %) ja 36 %:lle oli tehty aiempi leikkaus. Suurimmalla osalla potilaista (96 %) oli merkittäviä morbiditeetteja. Yleisimmin ilmoitettuja morbiditeetteja olivat kipu (70 %), kosmeettinen haitta tai huomattava epämuodostuma (50 %) ja motorinen toimintahäiriö (27 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vahvistettu objektiivinen vaste (ORR), joka määritettiin sellaisten potilaiden prosenttiosuutena, joilla oli täydellinen vaste (kohde-PN:n häviäminen) tai vahvistettu osittainen vaste (PN:n tilavuus pienentyi ≥ 20 % likimäärin neljän syklin välein tehdyissä peräkkäisissä kasvaimen arvioinneissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana). Kasvaimen vastestatus arvioitiin sokkoutetussa erillisessä keskitetyssä arvioinnissa (BICR) likimäärin neljän syklin välein analysoimalla tilavuus magneettikuvauksessa (MRI). Objektiivinen vaste (ORR) arvioitiin neurofibromatoosien ja schwannoomien vastearviointikriteerien (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS) avulla osittaiseksi vasteeksi tai täydelliseksi vasteeksi kahdessa peräkkäisessä BICR-arvioinnissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana.

Toissijainen tehon päätetapahtuma oli määrittää vasteen kesto potilailla, jotka saavuttivat vahvistetun objektiivisen vasteen.

Tehotulokset esitetään taulukossa 5. Mediaaniaika vasteen alkamiseen oli 7,8 kuukautta (vaihteluväli: 4,0–19,0 kuukautta) aikuiskohortissa ja 7,9 kuukautta (vaihteluväli: 4,1–18,8 kuukautta) pediatriassa kohortissa. Vasteen mediaanikestoa ei saavutettu kummassakaan kohortissa.

Taulukko 5. Tehotulokset ReNeu-tutkimuksessa

	Aikuiset (N = 58)	Pediatriset potilaat (N = 56)
REiNS-arvioinnilla vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) BICR:n mukaan^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 %:n CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Vahvistettu täydellinen vaste, n (%)	0	0
Vahvistettu osittainen vaste, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Vasteen kesto		
DoR ≥ 12 kuukautta ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 kuukautta ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Lyhenteet: CI = luottamusväli, BICR = sokkoutettu erillinen keskitetty arviointi, REiNS = neurofibromatoosien ja schwannoomien vastearviointi (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis), DoR = vasteen kesto

^a Vahvistettu objektiivinen vaste määritettiin osittaiseksi vasteeksi tai täydelliseksi vasteeksi kahdessa peräkkäisessä BICR-arvioinnissa 2–6 kuukauden sisällä 24 sykliä kestävä hoitovaiheen aikana.

^b Potilaat, joille ei ollut tehty lähtötilanteen jälkeistä MRI-arviointia tai joilla ei ollut vahvistettua objektiivista vastetta, katsottiin hoitoon vastaamattomiksi.

^c Saatiin käyttämällä Clopper-Pearsonin menetelmää.

^d Vasteen kesto (tiedonkeruun katkaisu, kesäkuu 2024) arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset yhdestä tai useammasta pediatriasta potilasryhmästä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Mirdametinin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla, NF1-PN-potilailla ja potilailla, joilla oli edennyt syöpä.

Imeytyminen

Aikuisilla osallistujilla, joilla oli NF1-PN, useiden suun kautta kahdesti vuorokaudessa otettujen 2 mg/m² annosten jälkeen geometrinen keskiarvo [geometrinen % variaatiokerroin (CV)] C_{max}-arvosta oli 188 (52 %) ng/ml ja AUC_{last}-arvosta 431 (43 %) ng × h/ml. Suun kautta annostelun jälkeen mirdametini tuotti vakaan tilan huippupitoisuuden plasmassa (T_{max}) noin tunti annoksen ottamisen jälkeen.

Ruuan vaikutus

Terveillä aikuisilla osallistujilla yksi 20 mg annos mirdametiniä, joka otettiin runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian yhteydessä, aiheutti 43 % matalamman C_{max}-arvon, kun taas pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) ei muuttunut merkitsevästi (AUC_{inf} laski 7 %). Enimmäispitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen kului noin 3 tuntia pidempään. Vaikutusta C_{max}-arvoon ei pidetä kliinisesti merkittävänä, koska vaikutusta kokonaisaltistukseen ei ole.

Jakautuminen

Yhden suun kautta otetun 4 mg [¹⁴C] mirdametiniannoksen jälkeen terveillä tutkittavilla keskimääräinen näennäinen mirdametinin jakautumistilavuus oli 255 l. Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on > 99 %. Mirdametini sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (> 99 %). Sitoutuminen α1-happaman glykoproteiiniin (AAG) vaihteli välillä 17,2–54,3 %. Mirdametinin veri-plasmasuhde on 0,61.

Biotransformaatio

Mirdametini metaboloituu suurilta osin glukuronidaation, hydrolyysin ja oksidaation kautta uridiinidifosfaatin glukuronosyylitransferaasi- (UGT) ja karboksyyliesterasientsyymien (CES) välityksellä, josta syntyy M22:tä (toissijainen O-glukuronidimetaboliitti) ja M15:tä (karboksyylihappometaboliitti). Alle 10 % erittyy muuttumattomana.

Yhteisvaikutukset

Mirdametinin vaikutus CYP450-entsyymeihin

Mirdametini, M15 ja M22 eivät ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n inhibiittoreita *in vitro*. Mirdametini ja M22 eivät inhiboi CYP2C8:a tai CYP2C9:ä. M15 on CYP2C8:n ja CYP2C9:n inhibiittori *in vitro*, mutta kuitenkin kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on pieni inhibition mahdollisuus. Mirdametini ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n indusori *in vitro*. Mirdametini on CYP3A4:n indusori *in vitro*, mutta CYP3A4:n induktio kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on kuitenkin epätodennäköistä.

Mirdametinin vaikutus UDP-glukuronosyylitransferaasiin (UGT)

Mirdametini ei ole isoformien UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 tai UGT2B15 estäjä *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. M15 ei ole isoformien UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 tai UGT2B17 inhibiittori *in vitro*. M15 on UGT1A1:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n inhibiittori *in vitro*, mutta kuitenkin kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla on pieni inhibition mahdollisuus.

Mirdametinin vaikutus lääkeaineiden kuljettajaproteiineihin

Mirdametini ja M15 eivät estä rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), P-glykoproteiinin (P-gp), OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT2:n, OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n tai MATE2K:n kuljettajia *in vitro*.

M22 ei inhiboi P-gp:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n tai MATE2K:n kuljettajia *in vitro*. *In vitro* -tutkimusten perusteella M22 inhiboi BCRP:tä, OATP1B1:ä ja OATP2B1:ä, mutta näiden vaikutusten kliinistä relevanssia ei voida määrittää M22:n maksimaalisia plasmapitoisuuksia ja sen proteiineihin sitoutumista koskevien epävarmuuksien vuoksi.

In vitro -tutkimusten perusteella mirdametini on BCRP:n ja P-gp-kuljettajien substraatti ja M15 on BCRP:n substraatti, mutta niillä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Eliminaatio

Kun terveille aikuisille tutkittaville annettiin 4 mg:n kerta-annos radiomerkittyä mirdametiniä, 68 % annoksesta erittyi virtsaan (0,7 % muuttumattomana) ja 27 % erittyi ulosteisiin (8,7 % muuttumattomana virtsassa ja ulosteissa). Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 28 tuntia. Näennäinen systeeminen puhdistuma (CL/F) on 6,34 l/h.

Lineaarisuus

C_{max} - ja $AUC_{0-\infty}$ -arvoina mitattu mirdametinialtistus suureni yleisesti suhteessa annokseen välillä 1 mg kerran vuorokaudessa / kahdesti vuorokaudessa – 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Annoksen ja altistuksen lineaarinen suhde vahvistettiin populaatiofarmakokineettisillä analyyseillä annostasoilla 1–20 mg mirdametiniä kahdesti vuorokaudessa. Keskimääräinen kertymissuhde vaihteli välillä 1,1–1,9 annostasoilla 1–30 mg.

Vakaan tilan pitoisuudet NF1-PN-potilailla saavutetaan keskimäärin 6 vuorokauden toistuvan annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ikä (2–86 vuotta), sukupuoli ja rotu (72 % valkoihoisia, 11 % tummaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 12 % aasialaisia) eivät vaikuta merkittävästi mirdametinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti (ESRD).

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma viittaa lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan, osallistui mirdametinin kliinisiin tutkimuksiin. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman kautta arvioituna) ei vaikuta mirdametinialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit potilaista, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, eivät osoita merkityksellisiä vaikutuksia altistukseen.

Pediatriset potilaat

Lasten farmakokineettinen profiili on samankaltainen kuin aikuisten.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Mirdametinibi ei ollut genotoksinen bakteerien takaisinmutaatiomäärityksessä (Ames) tai ihmisen lymfosyyttien in vitro -kromosomipoikkeavuusanalyysissa, mutta rotilla tehdyissä in vivo -mikrotumatutkimuksessa ja in vivo -kromosomipoikkeavuustutkimuksessa tulokset olivat tulkinnanvaraisia. Mahdollista genotoksisuuden riskiä ihmisillä ei voitu sulkea pois kliinisellä altistusalueella.

Mirdametinibi ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisillä hiirillä annoksella 5 mg/kg/vrk (kolminkertainen ihmisen altistus). Koska genotoksisuuden riskiä ihmisillä ei voida sulkea pois hoitoannoksilla ja kaksivuotinen rottien karsinogeenisuustutkimus suoritetaan kliinistä altistusta pienemmillä altistuksilla, karsinogeenisuuden riskiä ei voida sulkea pois.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suun kautta tapahtuvan toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimus suoritettiin enintään kolmen kuukauden aikana rotilla ja koirille. Ensisijaiset MEK-eston aiheuttamat toksisuudet kohdistuivat ihoon ja maha-suolikanavaan ihmisen altistusta pienemmillä annoksilla. Kolme kuukautta kestäneessä mirdametinibin rottatutkimuksessa, jossa annokset olivat likimäärin ihmisen altistusta vastaavia, rotilla ilmeni reisiluun kasvulevyjen dysplasiaa, pitkien luiden metafyysien luuytimen niukkasoluisuutta ja pitkien luiden metafyysien luupalkkien paksuuntumista. Urosrotat olivat herkempiä näille vaikutuksille. Näitä luuvaikutuksia ei havaittu muilla lajeilla (koirat, apinat tai hiiret). Kasvulevyjen dysplasian korjaantumista ei arvioitu. Rotilla systeemistä mineralisaatiota ja löydöksiä silmissä (sarveiskalvosamentumat ja sarveiskalvon epiteelin atrofia tai ohentuminen) havaittiin toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat ihmisen altistusta pienempiä.

Maksaentsyymiarvojen nousua (rotilla) ja hepatosellulaarisen nekroosin lisääntymistä (rotilla, hiirillä ja koirilla) havaittiin hoitoannoksia vastaavilla annoksilla. Jaavanmakakeilla tehdyssä kaksiviikkoisessa tutkimuksessa havaittiin sappirakkotoksisuutta altistuksilla, jotka olivat > 2,5-kertaisia ihmisen altistukseen verrattuna.

Keskushermostovaikutuksia havaittiin koirilla kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa altistukset olivat noin 1,5-kertaisia ihmisen altistukseen verrattuna. Nämä koirilla havaitut vaikutukset, kuten heikentynyt tasapaino ja vapina, korjaantuivat, eikä niillä ollut mikroskopiaalla havaittuja korrelaatteja.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa korkeintaan 1,0 mg/kg/vrk mirdametiniannos (vastaa AUC-arvon perusteella likimäärin ihmisen altistusta suositellulla annoksella) ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen kummallakaan sukupuolella. Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toistuvan altistuksen toksikologiatutkimuksessa mirdametinibi aiheutti munasarjojen painon pienenemistä ja lisäsi follikkelikystia, jotka liittyivät keltarauhasten määrän vähenemiseen $\geq 0,3$ mg/kg/vrk annosten yhteydessä (0,5-kertainen altistus ihmisen altistukseen verrattuna), sekä kivesten niukkasoluisuutta ja lisäkivesten painon pienenemistä annoksella 1 mg/kg/vrk (2,1-kertainen altistus ihmisen altistukseen verrattuna).

Tiineille rotille ja kaniineille tehdyissä alustavissa alkion- ja sikiönkehitystoksisuustutkimuksissa mirdametinibi aiheutti alkion kiinnittymisen jälkeistä katoa (varhaiset ja myöhäiset resorptiot) ja pienensi sikiöiden kehonpainoa altistuksilla, jotka olivat ihmisen suositellun annoksen aiheuttamia altistuksia pienempiä. Rotille tehdyssä alustavassa tutkimuksessa yhdellä sikiöllä todettiin raajojen epämuodostumia annoksilla, jotka olivat 3,6 kertaa ihmisen suositeltua annosta suurempia. Lopullisia alkion- ja sikiönkehitystutkimuksia ja pre- ja postnataalisia kehitystutkimuksia ei ole tehty mirdametinibilla.

Fototoksisuus

Mirdametinibia koskevat tulokset olivat epäselviä hiirille tehdyissä *in vitro* fibroblastien fototoksisuusmäärittelyissä, jotka tehtiin hoitoannoksia huomattavasti suuremmilla pitoisuuksilla. Mirdametinibia ei kertynyt rottien ihoon tai silmiin, mikä viittaa vähäiseen fototoksisuuden riskiin mirdametinibia käytävillä potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Sukraloosi (E955)
Magnesiumstearaatti (E572)

Viinirypälearomi

Kuivattu nestemäinen glukoosi
Luonnollinen aromi
Muunnettu maissitärkkelys (E1422)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

42 kuukautta.
Kuusi tuntia tabletin/tablettien veteen hajottamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on turvasuljin ja alumiinifoliosta valmistettu induktiosinetti. Purkeissa on puuvillarulla.

Yksi kotelo sisältää yhden 42 tai 84 dispergoituvaa tablettia sisältävän purkin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oraalisuspension valmistaminen

Jos valmiste annostellaan oraalisuspension, potilaita on ohjeistettava dispergoimaan lääkemääräyksen mukainen määrä dispergoituvia tabletteja pieneen määrään juomavettä (noin 5–10 ml) lääkemitassa. Nestettä on pyöriteltävä varovasti, kunnes siinä ei näy paakkuja, ja sen jälkeen se on otettava suun kautta. Neste voidaan myös vetää mittaruiskuun ja annostella suun kautta.

Oraalisuspension annostelu lääkemitan avulla

Kun lääkemitassa tai mittaruiskussa oleva suspensio on nielty, lääkemitta (tai mittaruisku) on huuhdeltava pienellä määrällä puhdasta juomavettä (noin 5–10 ml) ja tämä huuhteluvesi on annosteltava, jotta voidaan varmistaa koko annoksen saanti. Annoksen valmisteluun saa käyttää vain vettä.

Oraalisuspension annostelu enteraalisen ruokintaletkun kautta

Jos annostelu tehdään enteraalisella ruokintaletkulla, terveydenhuollon ammattilaisen tulee valita soveltuva kaupallisesti saatavilla oleva maha- tai nenä-mahaletku (letkun koko vähintään 8 Fr). Polyvinyylikloridista (PVC) ja polyuretaanista (PUR) valmistetut enteraaliset ruokintaletkut on osoitettu yhteensopiviksi oraalisuspension kanssa. Oraalisuspensio on vedettävä ruiskuun sen jälkeen, kun tablettien on annettu hajota 5–10 ml:aan vettä yllä olevien ohjeiden mukaisesti, ja injektoitava enteraaliseen ruokintaletkuun ruisku vaakasuorassa asennossa. Oraalisuspension annostelun jälkeen ruiskuun on vedettävä 5–10 ml puhdasta vettä ja tämä on ruiskutettava ruokintaletkun läpi, jotta voidaan varmistaa mahdollisten lääkejäämien annostelu potilaalle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksa

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite 1: valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Mirdametinin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi oireisten, leikkaukseen sopimattomien pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoidossa vähintään 2-vuotiailla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla on neurofibromatoosi 1 (NF1), myyntiluvan haltijan on toimitettava MEK-NF-201-tutkimuksen päivitetty analyysi, jossa tiedonkeruun katkaisupiste on 22. joulukuuta 2028, jotta seurantatietoja saadaan vielä 5 lisävuoden ajalta.	kesäkuu 2029
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Mirdametinin pitkäaikaisturvallisuuden varmistamiseksi oireisten, leikkaukseen sopimattomien pleksiformisten neurofibroomien (PN) hoidossa vähintään 2-vuotiailla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla on neurofibromatoosi 1 (NF1), myyntiluvan haltijan on suoritettava tutkimus NF1-potilailla, joille on määrätty vähintään yksi annos mirdametinia ja jotka ovat mirdametinihoidon aloitusvaiheessa vähintään 2-vuotiaita, ja toimitettava tämän tutkimuksen tulokset.	elokuu 2033

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1 MG KAPSELIT, ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 1 mg kapselit, kovat
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova
42 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Älä riko, murskaa tai pureskele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ezmekly 1 mg kapseli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1 MG KAPSELIT, PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 1 mg kapselit
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 1 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapselit
42 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Älä riko, murskaa tai pureskele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Europe B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**2 MG KAPSELIT, ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 2 mg kapselit, kovat
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova
42 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Älä riko, murskaa tai pureskele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/004 42 kovaa kapselia
EU/1/25/1950/005 84 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ezmekly 2 mg kapseli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**2 MG KAPSELIT, PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 2 mg kapselit
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 2 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapselit
42 kapselia
84 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Älä riko, murskaa tai pureskele kapseleita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Europe B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/004 42 kapselia

EU/1/25/1950/005 84 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1 MG DISPERGOITUVAT TABLETIT, ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Dispergoituva tabletti
42 dispergoituvaa tablettia
84 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niele kokonaisena tai anna hajota veteen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/001 42 dispergoituvaa tablettia
EU/1/25/1950/002 84 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**1 MG DISPERGOITUVAT TABLETIT, PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit
mirdametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 mg mirdametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Dispergoituva tabletti
42 dispergoituvaa tablettia
84 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niele kokonaisena tai anna hajota veteen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Europe B.V.

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1950/001 42 dispergoituvaa tablettia
EU/1/25/1950/002 84 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ezmekly 1 mg kapselit, kovat

Ezmekly 2 mg kapselit, kovat

mirdametinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat (tai lapsesi aloittaa) tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ezmekly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun (tai lapsesi) on tiedettävä, ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta
3. Miten Ezmekly-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ezmekly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ezmekly on ja mihin sitä käytetään

Ezmekly-valmisteen vaikuttava aine on mirdametinibi, ja se on mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjä.

Ezmekly-valmistetta käytetään pleksiformisten neurofibroomien hoitoon aikuisilla, nuorilla ja vähintään 2-vuotiailla lapsilla, joilla on geneettinen sairaus nimeltä neurofibromatoosi 1 (NF1).

Henkilöillä, joilla on NF1, on mutaatio (muutos) geenissä, joka koodaa neurofibromiini-nimistä proteiinia. Tämä johtaa kyseisen proteiinin vajeeseen, mikä mahdollistaa kasvainten kasvamisen kehon hermoihin. Ezmekly toimii estämällä tiettyjen näiden kasvainsolujen kasvuun liittyviä proteiineja, minkä odotetaan kutistavan kasvainsoluja.

Jos sinulla on kysyttävää Ezmekly-valmisteen toiminnasta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun (tai lapsesi) on tiedettävä, ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta

Älä ota Ezmekly-valmistetta

- Jos olet (tai lapsesi on) allerginen mirdametinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta tai jos seuraava tapahtuu sinulle (tai lapsellesi) Ezmekly-valmisteen käytön aikana. Lääkäri voi päättää pienentää annosta tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai lopullisesti.

- **Silmävaivat**

Ezmekly voi aiheuttaa silmävaivoja, jotka voivat johtaa sokeuteen (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Lääkärin (silmälääkärin) on tarkistettava näkösi (lapsesi näkö) ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti sen aikana. Kerro heti lääkärille, jos näkösi alkaa hämärtyä tai näkökykyysi muuttuu muulla tavalla hoidon aikana.

- **Sydänvaivat**

Ezmekly voi vähentää sydämen pumppaaman veren määrää (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Ezmekly-valmisteele tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, jossa käytettiin suositeltua annosta, tämä ei aiheuttanut oireita, mutta se voi aiheuttaa väsymyksen tunnetta. Kerro lääkärille, jos tunnet väsymystä. Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan ennen Ezmekly-hoitoa ja sen aikana.

- **Ihottuma**

Ezmekly-hoidon yhteydessä esiintyy hyvin yleisesti ihottumaa, ja se voi kehittyä vaikeaksi. Kerro lääkärille, jos saat ihottuman, joka on muhkurainen tai aknea muistuttava (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Lääkäri voi ohjeistaa sinua ihottuman hoidossa ja määrätä myös hoitoa (esim. emulsiiovoidetta).

- **Raskaus**

Ezmekly-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet itse tai kumppanisi tulee raskaaksi, kun käytät tätä lääkettä. Katso alta kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys.

Alle 2 vuoden ikäiset lapset

Älä anna Ezmekly-valmistetta alle 2-vuotiaille lapsille. Läkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ezmekly

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä tai rohdosvalmisteita Ezmekly-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Ezmekly-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi saattaa pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

Et saa tulla raskaaksi tai kumppanisi ei saa tulla raskaaksi ottaessasi tätä lääkettä. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Katso alta kohta Ehkäisy – tietoja naisille ja miehille.

Jos sinä tulet tai kumppanisi tulee raskaaksi hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Ehkäisy – tietoja naisille ja miehille

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos olet mies ja kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, heikentääkö Ezmekly hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden toimintaa. Kerro lääkärille, jos itse käytät tai kumppanisi käyttää hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sillä lääkäri saattaa suositella jonkin toisen ehkäisy menetelmän (esim. kondomin) käyttöä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Ezmekly äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Älä imetä Ezmekly-valmisteen käytön aikana ja alle viikon sisällä viimeisestä Ezmekly-annoksesta.

Hedelmällisyys (kyky saada lapsia)

Ezmekly saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Keskustele tästä lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ezmekly voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (väsymyksen ja heikkouden tunnetta) ja näön sumentumista (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset), jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai sinulla on näköön liittyviä ongelmia (kuten näön sumentumista).

Ezmekly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ezmekly-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Lääkäri määrittää sinulle (tai lapsellesi) oikean annoksen pituuden ja painon mukaan. Suositeltu enimmäisannos on 8 mg päivässä (4 mg 12 tunnin välein). Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta Ezmekly-kapselia sinun on otettava.

Miten lääke otetaan

- Ota Ezmekly suun kautta kahdesti päivässä, noin 12 tunnin välein. Sinun tulee ottaa tätä lääkettä joka päivä 21 päivän ajan ja sitten pitää 7 päivän tauko. Jokaista 28 päivän jaksoa kutsutaan hoitosykliksi.
- Voit ottaa Ezmekly-valmisteen ruuan kanssa tai ilman ruokaa.
- Kapselit niellään kokonaisina veden kera.
- Älä pureskele, murskaa tai avaa kapsleita.
- Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista hoitosyklien mukaisesti, kunnes sairautesi pahenee tai jokin haittavaikutus muuttuu sietämättömäksi. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri voi päättää pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai lopullisesti (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).
- Ezmekly-valmistetta on saatavilla myös dispergoituvina tabletteina. Lääkäri päättää, mikä lääkevalmiste sopii sinulle parhaiten.

Jos oksennat (tai lapsesi oksentaa) Ezmekly-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat milloin tahansa Ezmekly-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos otat (tai lapsesi ottaa) enemmän Ezmekly-valmistetta kuin sinun (tai lapsesi) pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Ezmekly-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat (tai lapsesi unohtaa) ottaa Ezmekly-valmistetta

Jos unohdat ottaa Ezmekly-annoksen, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos lopetat Ezmekly-valmisteen oton

Älä lopeta Ezmekly-valmisteen ottoa ilman lääkärin määräystä, koska se voi pahentaa tilaasi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia. Lääkäri voi keskeyttää Ezmekly-hoidon, kunnes oireesi paranevat, ja/tai pienentää saamaasi annosta (ks. kohta 3. Miten lääke otetaan).

Vakavat haittavaikutukset

Silmävaivat (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Ezmekly voi aiheuttaa silmävaivoja aikuisille ja lapsille. Jotkin näistä silmävaivoista voivat johtaa silmästä verta poistavan suonen tukkeutumiseen (verkkokalvon laskimotukos) tai silmän eri kerrosten irtoamiseen (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen)). Kerro heti lääkärille, jos näkösi alkaa hämärtyä tai näkökykyysi muuttuu muulla tavalla hoidon aikana. Lääkäri voi määrätä sinut lopettamaan tämän lääkkeen käytön tai lähettää sinut erikoislääkärin tutkimukseen, jos sinulle kehittyy esimerkiksi seuraavia oireita:

- näön sumentuminen
- muut näkökyvyn muutokset (kuten näkökyvyn heikentyminen, värillisten pisteiden näkyminen).

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin yllä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Aikuiset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyyppisiä paukamia (aknetyypinen dermatiitti)
- ripuli
- veressä havaitaan suurentunut määrä kreatiinikinaasia, entsyymiä, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihasissa
- pahoinvointi
- oksentelu
- luiden ja lihasten kipu
- väsymys, heikkous tai energian puute (uupumus)
- vatsakipu
- ummetus
- ihottuma
- päänsärky
- verikokeissa näkyvä suurentunut maksaentsyymien määrä
- käsien tai jalkojen turvotus (ääreisosien turvotus)
- sydämen pumppaaman veren määrän pienentyminen (vasemman kammion ejektiofraktion aleneminen)
- kuiva iho
- kutina
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen (alopecia).

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- neutrofiilien ja leukosyyttien (infektioita torjuvia valkosoluja) vähentynyt määrä veressä
- suun haavaumat (suutulehdus)
- suun kuivuminen
- tulehdus kynnen ympärillä (kynnenvierustulehdus)
- kuiva tai kutiseva ihottuma (ekseema)
- muutokset hiusten värissä
- muutokset hiusten rakenteessa.

Pediatriset potilaat

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- veressä havaitaan suurentunut määrä kreatiinikinaasia, entsyymiä, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa
- ripuli
- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyypisiä paukamia (aknetyypinen dermatiitti)
- luiden ja lihasten kipu
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- sydämen pumppaaman veren määrän pienentyminen (ejektiofraktion aleneminen)
- päänsärky
- ihottuma
- tulehdus kynnen ympärillä (kynnenvierustulehdus)
- neutrofiilien ja leukosyyttien (infektioita torjuvien valkosolujen) vähentynyt määrä veressä
- suun haavaumat (suutulehdus)
- verikokeissa näkyvä suurentunut maksaentsyymien määrä
- kuiva iho
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen (alopecia)
- kuiva tai kutiseva ihottuma (ekseema)
- kutina
- muutokset hiusten värissä
- väsymys, heikkous tai energian puute (uupumus)
- ummetus.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- muutokset hiusten rakenteessa
- käsien tai jalkojen turvotus (ääreisosien turvotus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ezmekly-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ezmekly sisältää

Vaikuttava aine on mirdametinibi.

Ezmeckly 1 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 1 mg mirdametinibia.

Ezmeckly 2 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 2 mg mirdametinibia.

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468) (ks. kohta 2. Ezmeckly sisältää natriumia)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori

Liivate (E441)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen (E133)

Painomuste

Kaliumhydroksidi (E525)
Propyleeniglykoli (E1520)
Puhdistettu vesi
Shellakka (E904)
Titaanidioksidi (E171)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ezmeckly 1 mg kapselit, kovat (kapselit)
Kapseli, jossa on vaaleanvihreä läpinäkymätön runko-osa ja yläosa, johon on painettu valkoisella musteella ”MIR 1 mg”.

Ezmeckly 2 mg kapselit, kovat (kapselit)
Kapseli, jossa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sinivihreä läpinäkymätön yläosa, johon on painettu valkoisella musteella ”MIR 2 mg”.

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on turvasuljin ja alumiinifoliosta valmistettu induktiosinetti.

Ezmeckly 1 mg kovat kapselit toimitetaan pahvirasiassa, jossa on yksi 42 kapselia sisältävä purkki.
Ezmeckly 2 mg kovat kapselit toimitetaan pahvirasiassa, jossa on yksi 42 tai 84 kapselia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Saksa

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>

<----->

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit mirdametinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat (tai lapsesi aloittaa) tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ezmekly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun (tai lapsesi) on tiedettävä, ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta
3. Miten Ezmekly-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ezmekly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ezmekly on ja mihin sitä käytetään

Ezmekly-valmisteen vaikuttava aine on mirdametinibi, ja se on mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjä.

Ezmekly-valmistetta käytetään pleksiformisten neurofibroomien hoitoon aikuisilla, nuorilla ja vähintään 2-vuotiailla lapsilla, joilla on geneettinen sairaus nimeltä neurofibromatoosi 1 (NF1).

Henkilöillä, joilla on NF1, on mutaatio (muutos) geenissä, joka koodaa neurofibromiini-nimistä proteiinia. Tämä johtaa kyseisen proteiinin vajeeseen, mikä mahdollistaa kasvainten kasvamisen kehon hermoihin.

Ezmekly toimii estämällä tiettyjen näiden kasvainsolujen kasvuun liittyviä proteiineja, minkä odotetaan kutistavan kasvainsoluja.

Jos sinulla on kysyttävää Ezmekly-valmisteen toiminnasta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun (tai lapsesi) on tiedettävä, ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta

Älä ota Ezmekly-valmistetta

Jos olet (tai lapsesi on) allerginen mirdametinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat (tai lapsesi ottaa) Ezmekly-valmistetta tai jos seuraava tapahtuu sinulle (tai lapsellesi) Ezmekly-valmisteen käytön aikana. Lääkäri voi päättää pienentää annosta tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai lopullisesti.

Silmävaivat

Ezmekly voi aiheuttaa silmävaivoja, jotka voivat johtaa sokeuteen (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Lääkärin (silmälääkärin) on tarkistettava näkösi (lapsesi näkö) ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti sen aikana. Kerro heti lääkärille, jos näkösi alkaa hämärtyä tai näkökykyysi muuttuu muulla tavalla hoidon aikana.

Sydänvaivat

Ezmekly voi vähentää sydämen pumppaaman veren määrää (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Ezmekly-valmisteele tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, jossa käytettiin suositeltua annosta, tämä ei aiheuttanut oireita, mutta se voi aiheuttaa väsymyksen tunnetta. Kerro lääkärille, jos tunnet väsymystä. Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan ennen Ezmekly-hoitoa ja sen aikana.

Ihottuma

Ezmekly-hoidon yhteydessä esiintyy hyvin yleisesti ihottumaa, ja se voi kehittyä vaikeaksi. Kerro lääkärille, jos saat ihottuman, joka on muhkurainen tai aknea muistuttava (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Lääkäri voi ohjeistaa sinua ihottuman hoidossa ja määrätä myös hoitoa (esim. emulsiovoidetta).

Raskaus

Ezmekly-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet itse tai kumppanisi tulee raskaaksi, kun käytät tätä lääkettä. Katso alta kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys.

Alle 2 vuoden ikäiset lapset

Älä anna Ezmekly-valmistetta alle 2-vuotiaille lapsille. Läkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ezmekly

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä (tai lapsesi) parhaillaan otat (ottaa), olet (on) äskettäin ottanut tai saatat (saattaa) ottaa muita lääkkeitä tai rohdosvalmisteita Ezmekly-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Ezmekly-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi saattaa pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

Et saa tulla raskaaksi tai kumppanisi ei saa tulla raskaaksi ottaessasi tätä lääkettä. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Katso alta kohta Ehkäisy – tietoja naisille ja miehille.

Jos sinä tulet tai kumppanisi tulee raskaaksi hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Ehkäisy – tietoja naisille ja miehille

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos olet mies ja kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, heikentääkö Ezmekly hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden toimintaa. Kerro lääkärille, jos itse käytät tai kumppanisi käyttää hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sillä lääkäri saattaa suositella jonkin toisen ehkäisy menetelmän (esim. kondomin) käyttöä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Ezmekly äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Älä imetä Ezmekly-valmisteen käytön aikana ja alle viikon sisällä viimeisestä Ezmekly-annoksesta.

Hedelmällisyys (kyky saada lapsia)

Ezmekly saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Keskustele tästä lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ezmekly voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (väsymyksen ja heikkouden tunnetta) ja näön sumentumista (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset), jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai sinulla on näköön liittyviä ongelmia (kuten näön sumentumista).

Ezmekly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per dispergoituva tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ezmekly-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Lääkäri määrittää sinulle (tai lapsellesi) oikean annoksen pituuden ja painon mukaan. Suositeltu enimmäisannos on 8 mg päivässä (4 mg 12 tunnin välein). Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta Ezmekly-tablettia sinun on otettava.

Miten lääke otetaan

- Ota Ezmekly suun kautta kahdesti päivässä, noin 12 tunnin välein. Sinun tulee ottaa tätä lääkettä joka päivä 21 päivän ajan ja sitten pitää 7 päivän tauko. Jokaista 28 päivän jaksoa kutsutaan hoitosykliksi.
- Voit ottaa Ezmekly-valmisteen ruuan kanssa tai ilman ruokaa.
- Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista hoitosyklien mukaisesti, kunnes sairautesi pahenee tai jokin haittavaikutus muuttuu sietämättömäksi. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri voi päättää pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai lopullisesti (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Dispergoituvat tabletit voidaan joko:

- 1) Niellä kokonaisena veden kanssa. Älä halkaise tabletteja.

TAI

- 2) Hajottaa juomaveteen. Anna tabletin hajota veteen seuraavan ohjeen mukaan:
 - a) Lääkkeen valmisteluun ja annosteluun voidaan käyttää lääkärin tai apteekkihenkilökunnan antamaa lääkemittaa (ja tarvittaessa 10 ml:n ruiskua).
 - b) Anna lääkemääräyksen mukaisen määrän dispergoituvia tabletteja hajota lääkemitassa pieneen määrään (5–10 ml) juomavettä.
 - c) Pyörittele varovasti, jotta paakut hajoavat. Varo, että lääkettä ei roisku. Valmis lääke on valkoista ja sameaa.
 - d) Annostele valmisteltu lääke suun kautta. Lääke voidaan vetää lääkemitasta myös ruiskuun ja annostella ruiskulla.
 - e) Suspension nielemisen jälkeen lääkemitassa tai ruiskussa voi olla vielä vaikeasti havaittavia lääkettä.
 - f) Huuhtelee lääkemitta tai ruisku pienellä määrällä (noin 5–10 ml) puhdasta juomavettä ja annostele tämä vesi.
 - g) Dispergoituvat tabletit saa hajottaa vain veteen.

TAI

3) Annostella ruokintaletkulla.

- a) Keskustele aina lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin annostelet Ezmekly-suspension ruokintaletkulla. Lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan on näytettävä sinulle, kuin Ezmekly-suspensio annostellaan ruokintaletkulla.
- b) Ezmekly-suspensio voidaan annostella nenä-mahaletkulla tai mahaletkulla, jonka koko on vähintään 8 Fr.
- c) Käytä vain polyvinylikloridista (PVC) tai polyuretaanista (PUR) valmistettuja ruokintaletkuja.
- d) Voit tarvita ENFIT-sovitinta ruiskun liittämisessä ruokintaletkuun.
- e) Hajota tabletti asiaankuuluvasti noudattamalla yllä olevia ohjeita.
- f) Kun tabletti on hajotettu 5–10 ml:aan vettä, oraalisuspensio pitää vetää lääkemitasta ruiskuun.
- g) Paina suspensio hitaasti ruokintaletkuun pitämällä ruiskua vaakasuorassa.
- h) Huuhtele lääkemitta 5–10 ml:lla puhdasta vettä ja vedä huuhteluvesi ruiskuun. Paina myös tämä neste ruokintaletkuun.
- i) Huuhtele ruokintaletku valmistajan ohjeiden mukaan välittömästi ennen Ezmekly-suspension annostelua ja sen jälkeen.

Jos oksennat (tai lapsesi oksentaa) Ezmekly-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat milloin tahansa Ezmekly-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos otat (tai lapsesi ottaa) enemmän Ezmekly-valmistetta kuin sinun (tai lapsesi) pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Ezmekly-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat (tai lapsesi unohtaa) ottaa Ezmekly-valmistetta

Jos unohdat ottaa Ezmekly-annoksen, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos lopetat (tai lapsesi lopettaa) Ezmekly-valmisteen otton

Älä lopeta Ezmekly-valmisteen ottoa ilman lääkärin määräystä, koska se voi pahentaa tilaasi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia. Lääkäri voi keskeyttää Ezmekly-hoidon, kunnes oireesi paranevat, ja/tai pienentää saamaasi annosta (ks. kohta 3. Miten lääke otetaan).

Vakavat haittavaikutukset

Silmävaivat (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

Ezmekly voi aiheuttaa silmävaivoja aikuisille ja lapsille. Jotkin näistä silmävaivoista voivat johtaa silmästä verta poistavan suonen tukkeutumiseen (verkkokalvon keskilaskimon tukos) tai silmän eri kerrosten irtoamiseen (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen). Kerro heti lääkärille, jos näkösi alkaa hämärtyä tai näkökykyysi muuttuu muulla tavalla hoidon aikana. Lääkäri voi määrätä sinut lopettamaan tämän lääkkeen käytön tai lähettää sinut erikoislääkärin tutkimukseen, jos sinulle kehittyy esimerkiksi seuraavia oireita:

- näön sumentuminen
- muut näkökyvyn muutokset (kuten näkökyvyn heikentyminen, värillisten pisteiden näkyminen).

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin yllä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Aikuiset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyypisiä paukamia (aknetyypinen dermatiitti)
- ripuli
- veressä havaitaan suurentunut määrä kreatiinikinaasia, entsyymiä, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa
- pahoinvointi
- oksentelu
- luiden ja lihasten kipu
- väsymys, heikkous tai energian puute (uupumus)
- vatsakipu
- ummetus
- ihottuma
- päänsärky
- verikokeissa näkyvä suurentunut maksaentsyymien määrä
- käsien tai jalkojen turvotus (ääreisosien turvotus)
- sydämen pumppaaman veren määrän pienentyminen (vasemman kammion ejektiofraktion aleneminen)
- kuiva iho
- kutina
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen (alopecia).

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- neutrofiilien ja leukosyyttien (infektioiden vastaiseen taisteluun osallistuvien valkosolujen) vähentynyt määrä veressä
- suun haavaumat (suutulehdus)
- suun kuivuminen
- tulehdus kynnen ympärillä (kynnenvierustulehdus)
- kuiva tai kutiseva ihottuma (ekseema)
- muutokset hiusten värissä
- muutokset hiusten rakenteessa.

Pediatriset potilaat

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- veressä havaitaan suurentunut määrä kreatiinikinaasia, entsyymiä, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa
- ripuli
- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyypisiä paukamia (aknetyypinen dermatiitti)
- luiden ja lihasten kipu
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- sydämen pumppaaman veren määrän pienentyminen (ejektiofraktion aleneminen)
- päänsärky
- ihottuma
- tulehdus kynnen ympärillä (kynnenvierustulehdus)
- neutrofiilien ja leukosyyttien (infektioiden vastaiseen taisteluun osallistuvien valkosolujen) vähentynyt määrä veressä
- suun haavaumat (suutulehdus)
- verikokeissa näkyvä suurentunut maksaentsyymien määrä

- kuiva iho
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen (alopecia)
- kuiva tai kutiseva ihottuma (ekseema)
- kutina
- muutokset hiusten värissä
- väsymys, heikkous tai energian puute (uupumus)
- ummetus.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- muutokset hiusten rakenteessa
- käsien tai jalkojen turvotus (ääreisosien turvotus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ezmekly-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Kun tabletti/tabletit on hajotettu veteen, suspensio säilyy käyttökelpoisena enintään 6 tunnin ajan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ezmekly sisältää

Vaikuttava aine on mirdametinibi.

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 mg mirdametinibia.

Muut aineet ovat:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468) (ks. kohta 2. Ezmekly sisältää natriumia)

Sukraloosi (E955)

Magnesiumstearaatti (E572)

Viinirypälearomi:

Kuivattu nestemäinen glukoosi

Luonnollinen aromi

Muunnettu maissitärkkelys (E1422)

Triasetiini (E1518)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit

Soikeat, valkoiset tai luonnonvalkoiset dispergoituvat tabletit, 6 × 9 mm, joissa on toisella puolella kohomerkinä ”S”.

Ezmekly on pakattu muovipurkkeihin, joissa on turvasuljin ja alumiinifoliosta valmistettu induktiosinetti. Purkeissa on puuvillarulla.

Ezmekly 1 mg dispergoituvat tabletit toimitetaan pahvirasiassa, jossa on yksi 42 tai 84 dispergoituvaa tablettia sisältävä purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Alankomaat

Valmistaja

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Irlanti

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Saksa

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<https://www.ema.europa.eu>

<----->