

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg mirdametiniba.

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg mirdametiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule

Kapsula veličine 3 (približno 16 mm × 6 mm), koja se sastoji od neprozirnog svjetlozelenog tijela i kapice na kojoj je bijelom tintom otisnuta oznaka „MIR 1 mg”.

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule

Kapsula veličine 1 (približno 19 mm × 7 mm), koja se sastoji od neprozirnog bijelog tijela i neprozirne plavo-zelene kapice na kojoj je bijelom tintom otisnuta oznaka „MIR 2 mg”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ezmekly je u monoterapiji indiciran za liječenje simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 2 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ezmekly mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s tumorima povezanim s NF1.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Ezmekly iznosi 2 mg/m² tjelesne površine dvaput na dan (približno svakih 12 sati) tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Maksimalna doza iznosi 4 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 2 do < 6 godina i bolesnicima koji ne mogu progutati cijelu kapsulu Ezmekly je dostupan i u obliku tablete za oralnu suspenziju od 1 mg koja se može otopiti u vodi. Nije utvrđena preporučena doza za bolesnike tjelesne površine manje od 0,40 m².

Tablica 1: Preporučena doza na temelju tjelesne površine

Tjelesna površina	Preporučena doza
0,40 – 0,69 m ²	1 mg dvaput na dan
0,70 – 1,04 m ²	2 mg dvaput na dan
1,05 – 1,49 m ²	3 mg dvaput na dan
≥ 1,50 m ²	4 mg dvaput na dan

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Ezmekly treba nastaviti do progresije PN-a ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Ezmekly, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon primjene lijeka Ezmekly, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu. Slučajeve povraćanja treba zbrinjavati kako je klinički indicirano, uključujući primjenu antiemetika.

Prilagodbe doze

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje lijekom Ezmekly (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Preporuke za smanjenje doze navedene su u Tablici 2. U bolesnika koji ni nakon smanjenja doze ne mogu podnijeti Ezmekly potrebno je trajno obustaviti liječenje.

Tablica 2: Preporuke za smanjenje doze

Tjelesna površina	Smanjena doza	
	Ujutro	Navečer
0,40 – 0,69 m ²	1 mg jedanput na dan	
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

U Tablici 3 navedene su preporuke za zbrinjavanje nuspojava povezanih s ovim lijekom.

Tablica 3: Preporuke za prilagodbe doze kod nuspojava

Težina nuspojave ^a	Preporučena prilagodba doze lijeka Ezmekly
Toksični učinci na oko (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
≤ 2. stupanj	Nastaviti liječenje. Razmotriti oftalmološke preglede svaka 2 – 4 tjedna do poboljšanja stanja.
≥ 3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. U slučaju oporavka unutar ≤ 14 dana nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2). U slučaju oporavka nakon 14 dana razmotriti trajnu obustavu liječenja.
Asimptomatsko odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. <i>retinal pigment epithelium detachment</i> , RPED)	Nastaviti liječenje. Provoditi oftalmološku procjenu svaka 3 tjedna do povlačenja nuspojave.
Simptomatski RPED	Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja nuspojave. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Okluzija mrežnične vene (engl. <i>retinal vein occlusion</i> , RVO)	Trajno obustaviti liječenje.
Smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
Asimptomatsko apsolutno smanjenje LVEF-a za manje od 20% u odnosu na početnu vrijednost, uz ostanak iznad donje granice normale	Nastaviti liječenje.
Asimptomatsko apsolutno smanjenje LVEF-a za ≥ 10% u odnosu na početnu vrijednost, uz pad ispod donje granice normale	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Bilo koje apsolutno smanjenje LVEF-a za ≥ 20% u odnosu na početnu vrijednost	Trajno obustaviti liječenje.
Toksični učinci na kožu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
Akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 1. ili 2. stupnja	Nastaviti liječenje.
Nepodnošljiv akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 2. ili 3. stupnja	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 3. ili 4. stupnja	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	
Nepodnošljiv 2. stupanj ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
4. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2). Razmotriti trajnu obustavu liječenja.

^a Prema verziji 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju 65 ili više godina. Klinički podaci u bolesnika u dobi od 65 ili više godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Budući da se Ezmekly nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{CrCl} \geq 15$ i < 30 ml/min) ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti, ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin iznad gornje granice normale [GGN] do $1,5 \times \text{GGN}$ ili ukupan bilirubin $\leq \text{GGN}$ i $\text{AST} > \text{GGN}$). Budući da se Ezmekly nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije, ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ezmekly u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ezmekly je namijenjen za peroralnu primjenu.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Kapsule lijeka Ezmekly treba progutati cijele, s pitkom vodom. Kapsule se ne smiju žvakati, lomiti ni otvarati kako bi se osiguralo da bolesnik primi punu dozu lijeka.

Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 2 do < 6 godina i bolesnicima koji ne mogu progutati cijelu kapsulu Ezmekly je dostupan i u obliku tablete za oralnu suspenziju od 1 mg koja se može otopiti u vodi. Za način primjene vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Ezmekly tablete za oralnu suspenziju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksični učinci na oko

Bolesnicima treba reći da prijave sve nove poremećaje vida. U odraslih bolesnika koji su primali Ezmekly u sklopu kliničkih ispitivanja često su prijavljeni RVO (okluzija mrežnične vene) i RPED (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice) (vidjeti dio 4.8).

U djece, adolescenata i odraslih treba provesti sveobuhvatnu oftalmološku procjenu prije početka liječenja i redovito je ponavljati tijekom liječenja te svaki put kad bolesnik prijavi pojavu novih ili pogoršanje postojećih promjena vida, primjerice zamagljen vid. U slučaju očnih nuspojava potrebno je privremeno prekinuti liječenje mirdametinibom, a zatim ga nastaviti primjenjivati u smanjenoj dozi ili pak trajno obustaviti liječenje, ovisno o težini nuspojave. Ako se bolesniku dijagnosticira RVO, liječenje mirdametinibom treba trajno obustaviti. Ako se bolesniku dijagnosticira simptomatski RPED, liječenje mirdametinibom treba privremeno prekinuti dok se on ne povuče, a zatim nastaviti u smanjenoj dozi. U bolesnika kojima se dijagnosticira RPED bez smanjene oštine vida liječenje se može nastaviti, no potrebno je provoditi oftalmološku procjenu svaka 3 tjedna do njegova povlačenja (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

Asimptomatsko smanjenje LVEF-a za $\geq 10\%$ od početne vrijednosti zabilježeno je u 17% odraslih i 27% pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju ReNeu. Svi su slučajevi smanjenja LVEF-a u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima bili asimptomatski (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji su imali smanjen LVEF u anamnezi ili početnu ejekcijsku frakciju ispod donje granice normale (DGN) koju propisuje ustanova. LVEF treba ocjenjivati ehokardiogramom, koji se provodi prije početka liječenja da bi se utvrdile početne vrijednosti, zatim svaka 3 mjeseca tijekom prvih godinu dana, a nakon toga kako je klinički indicirano. Prije početka liječenja bolesnici moraju imati ejekcijsku frakciju iznad donje granice normale koju propisuje ustanova.

Smanjenje LVEF-a može se zbrinuti privremenim prekidom primjene lijeka, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Toksični učinci na kožu

U ispitivanju ReNeu prijavljene su kožne nuspojave, uključujući osip (akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi), suhu kožu, pruritus, ekcem i promjene na kosi (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici se trebaju obratiti liječniku ili medicinskoj sestri ako primijete bilo koju kožnu reakciju. Na prvi znak toksičnih učinaka na kožu potrebno je uvesti potpunu skrb, npr. primjenu emolijentnih krema. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno prekinuti primjenu mirdametiniba, smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Rizik od kancerogenosti

Ne može se isključiti potencijalni rizik od kancerogenosti u ljudi unutar raspona kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Mirdametinib se ne preporučuje za primjenu u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). I muškarcima i ženama (reproduktivne dobi) treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija (vidjeti dio 5.2).

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku mirdametiniba

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se mirdametinib metabolizira posredstvom više enzima iz skupine uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) i karboksilesteraza (CES). Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio utjecaj snažnih induktora i inhibitora tih enzima. Stoga je potreban oprez kad se mirdametinib primjenjuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da induciraju ili inhibiraju te enzime: probenecidom, diklofenakom (inhibitori UGT-a), rifampicinom (induktor UGT-a) (vidjeti dio 5.2).

Učinci mirdametiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Hormonski kontraceptivi

Nije se ocjenjivao učinak mirdametiniba na izloženost sistemskim hormonskim kontraceptivima. Stoga ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive treba preporučiti da koriste dodatnu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Učinci lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline na mirdametinib

Ne očekuje se da će primjena mirdametiniba u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe, antacidima ili antagonistima H_2 receptora biti klinički značajna jer topljivost mirdametiniba ne ovisi o pH vrijednosti. Ezmekly se može bez ograničenja primjenjivati istodobno s lijekovima koji mijenjaju želučani pH (tj. antagonistima H_2 receptora i inhibitorima protonske pumpe).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Ženama reproduktivne dobi treba napomenuti da Ezmekly može naškoditi plodu i savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju ovaj lijek. U žena reproduktivne dobi preporučuje se prije početka liječenja napraviti test na trudnoću. I ženama i muškarcima (reproduktivne dobi) treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci odnosno 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Budući da se učinak mirdametiniba na izloženost sistemskim hormonskim kontraceptivima nije ocjenjivao, ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive treba preporučiti da uz njih koriste i dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Podaci o primjeni mirdametiniba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ezmekly se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica ili partnerica bolesnika koji uzima Ezmekly zatrudne, treba ih upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mirdametinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Budući da se ne može isključiti rizik za dojenčce, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Ezmekly i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, Ezmekly može smanjiti plodnost mužjaka i ženki reproduktivne dobi. Reverzibilnost učinaka na reproduktivne organe mužjaka i ženki životinja nije poznata (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o učinku mirdametiniba na plodnost u ljudi. Nije poznat mogući rizik za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ezmekly može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja mirdametinibom prijavljeni su umor i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave ti simptomi moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odrasloj populaciji s NF1 najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su akneiformni dermatitis (83%), proljev (55%), mučnina (55%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (47%), mišićno-koštana bol (41%), povraćanje (37%) i umor (36%). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u više od jednog odraslog bolesnika bile su akneiformni dermatitis, proljev, mučnina, osip i povraćanje. Prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave: bol u abdomenu (3%), mišićno-koštana bol (1,3%) i okluzija mrežnične vene (1,3%).

U pedijatrijskoj populaciji s NF1 najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (59%), proljev (53%), akneiformni dermatitis (43%), mišićno-koštana bol (41%), bol u abdomenu (40%), povraćanje (40%) i glavobolja (36%). Prijavljena je sljedeća ozbiljna nuspojava: mišićno-koštana bol (1,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil mirdametiniba utvrđen je na temelju ocjene objedinjene populacije za ocjenu sigurnosti, koja je obuhvaćala 75 odraslih i 58 pedijatrijskih bolesnika koji su primali dozu od 2 mg/m² dvaput na dan tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Tu je populaciju činilo 114 bolesnika (58 odraslih, 56 pedijatrijskih) iz ispitivanja ReNeu (pivotalni skup podataka) i 19 bolesnika (17 odraslih, 2 pedijatrijska) iz ispitivanja NF-106.

U odrasloj je populaciji (N = 75) medijan ukupnog trajanja liječenja mirdametinibom iznosio 18,7 mjeseci (raspon: 0,4 – 45,6 mjeseci).

U pedijatrijskoj je populaciji (N = 58, uključujući 32 bolesnika u dobi od ≥ 2 do 11 godina) medijan ukupnog trajanja liječenja mirdametinibom iznosio 21,9 mjeseci (raspon: 1,6 – 40,1 mjesec).

U Tablici 4 prikazane su nuspojave opažene u populaciji za ocjenu sigurnosti.

Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 4. Nuspojave prijavljene u populaciji za ocjenu sigurnosti

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
Infekcije i infestacije	paronihija	često (3%)	-	vrlo često (33%)	-
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (16%)	često (1%)	vrlo često (36%)	često (2%)
Poremećaji oka	zamagljen vid	često (9%)	-	često (7%)	-
	okluzija mrežnične vene	često (3%)	često (1%)	-	-

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
	RPED (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice)	često (1%)	-	-	-
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	vrlo često (55%)	-	vrlo često (53%)	često (5%)
	mučnina	vrlo često (55%)	-	vrlo često (29%)	-
	povraćanje	vrlo često (37%)	-	vrlo često (40%)	-
	bol u abdomenu ^a	vrlo često (20%)	često (4%)	vrlo često (40%)	često (3%)
	konstipacija	vrlo često (19%)	-	vrlo često (10%)	-
	suha usta	često (7%)	-	-	-
	stomatitis ^b	često (5%)	-	vrlo često (19%)	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akneiformni dermatitis	vrlo često (83%)	često (7%)	vrlo često (43%)	često (2%)
	osip ^c	vrlo često (17%)	često (1%)	vrlo često (33%)	često (2%)
	suha koža	vrlo često (13%)	-	vrlo često (17%)	-
	alopecija	vrlo često (12%)	-	vrlo često (14%)	-
	pruritus	vrlo često (13%)	-	vrlo često (12%)	-
	ekcem	često (3%)	-	vrlo često (14%)	-
	promjena boje kose	često (1%)	-	vrlo često (12%)	-
	poremećaj teksture kose	često (1%)	-	često (5%)	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^d	vrlo često (41%)	često (7%)	vrlo često (41%)	često (2%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često (36%)	često (1%)	vrlo često (12%)	-
	periferni edem ^e	vrlo često (12%)	-	često (5%)	-
Pretrage	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	vrlo često (47%)	često (3%)	vrlo često (59%)	često (5%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
	povišene vrijednosti AST-a	vrlo često (16%)	-	često (9%)	-
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	vrlo često (14%)	-	vrlo često (24%)	-
	smanjena ejekcijska frakcija	vrlo često (12%)	-	vrlo često (26%)	često (2%)
	smanjen broj neutrofila	često (8%)	često (1%)	vrlo često (30%)	vrlo često (11%)
	smanjen broj leukocita	često (7%)	-	vrlo često (39%)	-
	povišene vrijednosti ALT-a	često (7%)	-	vrlo često (21%)	-

^a Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

^b Stomatitis uključuje stomatitis, ulceracije u ustima i afte.

^c Osip uključuje osip, makulopapularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, papularni osip, ekfolijativni osip, papule, makularni osip i pruritički osip.

^d Mišićno-koštana bol uključuje mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u ekstremitetu, bol u leđima, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u vratu, nekardijalnu bol u prsištu, artralgiu i bol u kostima.

^e Periferni edem uključuje periferni edem i periferno oticanje.

Opis odabranih nuspojava

Toksični učinci na oko

U ispitivanju ReNeu okluzija mrežnične vene (RVO) opažena je u 3% odraslih bolesnika, uključujući RVO 3. stupnja u 1,7% bolesnika koji je doveo do trajne obustave liječenja. Asimptomatsko odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED) 1. stupnja zabilježeno je u 1,7% bolesnika i zbrinuto je bez prilagodbe doze. Zamagljen vid prijavilo je 12% odraslih bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa toksičnih učinaka na oko u odraslih bolesnika iznosio je 147 dana. Medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 267 dana. Od tih je odraslih bolesnika njih 38% prijavilo povlačenje toksičnih učinaka na oko, dok je njih 25% prijavilo povlačenje događaja, ali uz posljedice.

Zamagljen vid prijavilo je 7% pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa zamagljenog vida u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 161 dan. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 29 dana. Svi su pedijatrijski bolesnici prijavili povlačenje zamagljenog vida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

U ispitivanju ReNeu asimptomatsko smanjenje LVEF-a prijavljeno je u 16% odraslih bolesnika. Među tim je bolesnicima samo jedan prijavio smanjenje LVEF-a na < 50%, koji se vratio u normalne vrijednosti nakon trajne obustave liječenja. Od preostalih je odraslih bolesnika sa smanjenjem LVEF-a njih 5 privremeno prekinulo liječenje, a jednome je smanjena doza. Medijan vremena do prvog nastupa smanjenja LVEF-a u odraslih bolesnika iznosio je 70 dana. Smanjenje LVEF-a povuklo se u 89% odraslih bolesnika.

U ispitivanju ReNeu asimptomatsko smanjenje LVEF-a prijavljeno je u 27% pedijatrijskih bolesnika. Među tim je bolesnicima samo jedan prijavio smanjenje LVEF-a na < 50%, koji se vratio u normalne vrijednosti bez prilagodbe doze. Jedan je bolesnik imao smanjenje LVEF-a 3. stupnja koje se povuklo bez prilagodbe doze, a jedan smanjenje LVEF-a 2. stupnja koje je dovelo do privremenog prekida liječenja. Preostalih 12 bolesnika imalo je smanjenje LVEF-a 2. stupnja koje nije zahtijevalo nikakve prilagodbe ispitivanog liječenja. Medijan vremena do prvog nastupa smanjenja LVEF-a u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 132 dana. Smanjenje LVEF-a povuklo se u 67% pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Toksični učinci na kožu

U ispitivanju ReNeu akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi javili su se u 90% odraslih bolesnika. Akneiformni dermatitis i drugi osipi 3. stupnja javili su se u 9% odnosno 1,7% odraslih bolesnika. Osipi su u 10% odraslih bolesnika doveli do prekida liječenja, a u još 10% njih do smanjenja doze. Medijan vremena do prvog nastupa osipa u odraslih bolesnika iznosio je 9 dana. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 115 dana. Među tim je odraslim bolesnicima njih 33 (64%) prijavilo povlačenje osipa, njih 3 (6%) prijavilo je povlačenje osipa uz posljedice, dok je njih 8 (15%) prijavilo da im se osip počeo povlačiti.

U ispitivanju ReNeu akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi javili su se u 70% pedijatrijskih bolesnika. Akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi 3. stupnja javili su se u 1,8% odnosno 1,8% bolesnika. Osipi su u 4% pedijatrijskih bolesnika doveli do prekida liječenja, a u još 4% njih do smanjenja doze. Akneiformni dermatitis bio je češći u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, dok su u onih u dobi od 2 do 11 godina bili češći drugi osipi. Medijan vremena do prvog nastupa osipa u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 15 dana. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 155 dana. Među tim je pedijatrijskim bolesnicima njih 27 (69%) prijavilo povlačenje osipa, a njih 3 (8%) prijavilo je da im se osip počeo povlačiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Mišićno-koštana bol

U ispitivanju ReNeu mišićno-koštanu bol (uključujući mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u ekstremitetu, bol u leđima, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u vratu, nekardijalnu bol u prsištu, artralgiju i bol u kostima) prijavilo je 41% odraslih i 41% pedijatrijskih bolesnika. Istodobno primijenjeni lijekovi za ublažavanje mišićno-koštane boli uključivali su nesteroidne protuupalne lijekove, neopioidne analgetike i glukokortikoide. Mišićno-koštanu bol treba liječiti kako je klinički indicirano.

Povišene vrijednosti AST-a i ALT-a

U ispitivanju ReNeu povišene laboratorijske vrijednosti ALT-a opažene su u 9% odraslih i 21% pedijatrijskih bolesnika. Povišene laboratorijske vrijednosti AST-a opažene su u 18% odraslih i 9% pedijatrijskih bolesnika. Svi su događaji bili blage do umjerene težine i nije prijavljen nijedan događaj 3. stupnja. Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a nisu dovele do obustave liječenja, smanjenja doze ni privremenih prekida primjene lijeka. Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a treba pratiti i zbrinjavati kako je klinički indicirano.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje. U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma nuspojava te po potrebi potpuno liječiti uz odgovarajuće praćenje. Dijaliza nije djelotvorna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK), ATK oznaka: L01EE05

Mehanizam djelovanja

Mirdametinib je selektivan, nekompetitivan inhibitor kinaza 1 i 2 mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK1/2). Mirdametinib blokira aktivnost MEK-a i signalizacijski put RAS (engl. *rat sarcoma*) - RAF (engl. *rapidly accelerated fibrosarcoma*) - MEK. Stoga inhibicija MEK-a onemogućuje proliferaciju i preživljenje tumorskih stanica kod kojih je aktiviran signalizacijski put RAF-MEK-ERK (engl. *extracellular related kinase*).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost mirdametiniba ocjenjivala se u 114 bolesnika u ispitivanju ReNeu, multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze 2 provedenom u bolesnika u dobi od ≥ 2 godine koji su imali NF1 i simptomatski inoperabilni PN koji je uzrokovao značajan pobol. Inoperabilni PN definirao se kao PN koji se ne može u cijelosti kirurški odstraniti bez rizika od značajnog pobola zbog zahvaćenosti ili neposredne blizine vitalnih struktura, invazivnosti ili velike prokrvljenosti PN-a. Bolesnici su primali Ezmekly u peroralnoj dozi od 2 mg/m² dvaput na dan tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ezmekly je primalo ukupno 58 odraslih bolesnika. Medijan dobi iznosio je 34,5 godina (raspon: 18 – 69 godina); njih 85% bili su bijelci, 64% činile su žene, a 3,4% imalo je više od 65 godina. Približno polovica bolesnika (53%) imala je progredirajući PN pri uključivanju u ispitivanje, njih 48% imalo je tumor na glavi i vratu, a 69% prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. U svih je bolesnika zabilježen značajan pobol, koji je najčešće uključivao bol (90%), izobličenost ili značajnu deformaciju (52%) i poremećaj motoričke funkcije (40%).

Ezmekly je primalo ukupno 56 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 57% imalo 2 – 11 godina, dok je 43% imalo 12 – 17 godina. Medijan dobi iznosio je 10,0 godina (raspon: 2 – 17 godina); 66% bolesnika bili su bijelci, a 54% djevojčice. Polovica sudionika (50%) imala je tumor na glavi i vratu, većina ih je pri uključivanju u ispitivanje imala progredirajući PN (63%), a njih 36% prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. U većine je bolesnika (96%) zabilježen značajan pobol, koji je najčešće uključivao bol (70%), izobličenost ili značajnu deformaciju (50%) i poremećaj motoričke funkcije (27%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenog objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), koja se definirala kao postotak bolesnika s potpunim odgovorom (nestanak ciljnog PN-a) ili potvrđenim djelomičnim odgovorom (smanjenje volumena PN-a za $\geq 20\%$ potvrđeno pri uzastopnim procjenama tumora koje su se provodile približno svaka 4 ciklusa unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja). Status tumorskog odgovora ocjenjivalo je zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (engl. *blinded independent central review*, BICR) približno svaka 4 ciklusa volumetrijskom analizom nalaza oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR). Stopa objektivnog odgovora ocjenjivala se na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod neurofibromatoze i švanomatoze (engl. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS), pri čemu su bolesnici morali imati djelomičan ili potpun odgovor prema ocjeni BICR-a pri dvjema uzastopnim ocjenama unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja.

Sekundarni cilj za djelotvornost bio je utvrditi trajanje odgovora u bolesnika koji su postigli potvrđen objektivni odgovor.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 5. Medijan vremena do nastupa odgovora iznosio je 7,8 mjeseci (raspon: 4,0 – 19,0 mjeseci) u kohorti odraslih bolesnika te 7,9 mjeseci (raspon:

4,1 – 18,8 mjeseci) u kohorti pedijatrijskih bolesnika. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj kohorti.

Tablica 5. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju ReNeu

	Odrasli bolesnici (N = 58)	Pedijatrijski bolesnici (N = 56)
Stopa potvrđenog objektivnog odgovora prema ocjeni BICR-a na temelju REiNS kriterija^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Potvrđen potpun odgovor, n (%)	0	0
Potvrđen djelomičan odgovor, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Trajanje odgovora		
Trajanje odgovora $\geq$ 12 mjeseci ^d	21 (88%)	26 (90%)
Trajanje odgovora $\geq$ 24 mjeseca ^d	12 (50%)	14 (48%)

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; REiNS = Kriteriji za ocjenu odgovora kod neurofibromatoze i švanomatoze

^a Potvrđen objektivni odgovor definirao se kao djelomičan ili potpun odgovor pri dvjema uzastopnim ocjenama BICR-a unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja.

^b Bolesnici kod kojih nije provedena ocjena MR oslikavanjem nakon početka ispitivanja ili kojima nije potvrđen objektivni odgovor smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^c Dobiven Clopper-Pearsonovom metodom.

^d Trajanje odgovora (završni datum prikupljanja podataka: lipanj 2024.) ocjenjivalo se Kaplan-Meierom metodom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika mirdametiniba ispitivala se u zdravih ispitanika te u bolesnika s PN-om povezanim s NF1 i bolesnika s uznapredovalim rakom.

Apsorpcija

Nakon višekratne peroralne primjene doze od 2 mg/m² dvaput na dan geometrijska srednja vrijednost [geometrijski postotni koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV)] C_{max} i AUC_{last} u odraslih sudionika s PN-om povezanim s NF1 iznosila je 188 (52%) ng/ml odnosno 431 (43%) ng × h/ml. Kod peroralne je primjene mirdametinib dosegnuo vršne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (T_{max}) približno jedan sat nakon primjene doze.

Učinak hrane

U zdravih odraslih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu od 20 mg mirdametiniba uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti C_{max} je bio 43% manji, dok se površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme (engl. *area under the concentration-time curve*, AUC) nije značajno promijenila (AUC_{inf} smanjio se za 7%). Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) produljilo se za približno 3 sata. Učinak na C_{max} ne smatra se klinički značajnim zbog izostanka učinka na cjelokupnu izloženost.

Distribucija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 4 mg mirdametiniba [^{14}C] u zdravih ispitanika, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije mirdametiniba iznosila je 255 l. Udio lijeka koji se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99%. Mirdametinib se prvenstveno vezuje za albumin u ljudskom serumu (> 99%). Udio lijeka vezanog za $\alpha 1$ -kiselu glikoprotein (engl. *$\alpha 1$ -acid glycoprotein*, AAG) kretao se u rasponu od 17,2% do 54,3%. Omjer koncentracije mirdametiniba u krvi i plazmi iznosi 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinib se u velikoj mjeri metabolizira glukuronidacijom i oksidacijom u kojima posreduju enzimi uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) i karboksilesteraza (CES), pri čemu nastaju M22 (sekundarni O-glukuronidni metabolit) odnosno M15 (metabolit u obliku karboksilne kiseline). Manje od 10% lijeka izlučuje se u nepromijenjenom obliku.

Interakcije

Učinak mirdametiniba na CYP450 enzime

Mirdametinib *in vitro* nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19.

Mirdametinib je induktor CYP3A4 *in vitro*, no ima malen potencijal za indukciju CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

Učinak mirdametiniba na UDP-glukuronoziltransferazu (UGT)

Mirdametinib *in vitro* nije inhibitor izooblika UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGT2B15 pri klinički značajnim koncentracijama.

Učinak mirdametiniba na prijenosnike lijekova

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da mirdametinib i njegov glavni metabolit ne inhibiraju protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoprotein (P-gp) ni prijenosnike OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K.

Na temelju ispitivanja *in vitro*, mirdametinib je supstrat prijenosnika BCRP i P-gp, dok je njegov glavni metabolit supstrat BCRP-a, no nije vjerojatno da će to biti klinički značajno.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 4 mg radioaktivno obilježenog mirdametiniba u zdravih odraslih ispitanika 68% doze pronađeno je u urinu (0,7% u nepromijenjenom obliku), dok je 27% pronađeno u fecesu (8,7% u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu). Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosi 28 sati. Prividan sistemski klirens (CL/F) iznosi 6,34 l/h.

Linearnost

Izloženost mirdametinibu, mjerena vrijednostima $C_{\max}$ i AUC_{τ} , načelno se povećavala proporcionalno dozi u rasponu od 1 mg jedanput/dvaput na dan do 30 mg dvaput na dan. Linearan odnos između doze i izloženosti potvrđen je populacijskim farmakokinetičkim analizama u rasponu doza od 1 mg do 20 mg mirdametiniba dvaput na dan. Srednja vrijednost omjera akumulacije kretala se u rasponu od 1,1 do 1,9 pri razinama doze od 1 mg do 30 mg.

Koncentracije karakteristične za stanje dinamičke ravnoteže u bolesnika s PN-om povezanim s NF1 u prosjeku se postižu nakon približno 6 dana uz ponovljenu primjenu lijeka.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (2 – 86 godina), spol i rasa (72% bijelaca, 11% crnaca ili Afroamerikanaca i 12% Azijaca) nisu u značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetiku mirdametiniba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Bolesnici s klirensom kreatinina koji ukazuje na blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije sudjelovali su u kliničkim ispitivanjima mirdametiniba. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije (procijenjeno na temelju klirensa kreatinina) ne utječe na izloženost mirdametinibu.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije ne ukazuju na značajne učinke na izloženost lijeku.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil u djece sličan je onom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

Genotoksičnost / kancerogenost

Mirdametinib nije bio genotoksičan u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test) ni *in vitro* testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima, no rezultati *in vivo* mikronukleusnog testa i *in vivo* ispitivanja kromosomskih aberacija na štakorima bili su dvosmisleni. Ne može se isključiti rizik od genotoksičnosti u ljudi unutar raspona kliničke izloženosti.

Mirdametinib nije bio kancerogen kod transgeničnih miševa pri dozi od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže 3 puta veća izloženost nego u ljudi). Budući da se ne može isključiti rizik od genotoksičnosti u ljudi pri kliničkim razinama izloženosti i da je 2-godišnje ispitivanje kancerogenosti na štakorima provedeno pri razinama izloženosti nižima od kliničkih, ne može se isključiti rizik od kancerogenosti.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima i psima u trajanju do 3 mjeseca primarni toksični učinci uzrokovani inhibicijom MEK-a opaženi su na koži i u probavnom sustavu pri dozama kojima se postiže izloženost manja nego u ljudi. U 3-mjesečnom ispitivanju mirdametiniba na štakorima, u kojem su se primjenjivale doze kojima se postiže izloženost približno jednaka onoj u ljudi, kod štakora su opaženi displazija femoralne epifizne ploče rasta, hipocelularnost koštane srži u metafizama dugih kostiju i zadebljanje spužvastog tkiva u metafizama dugih kostiju. Mužjaci štakora bili su osjetljiviji na te učinke. Ti koštani učinci nisu opaženi u drugih vrsta (pasa, majmuna ni miševa). Reverzibilnost displazije epifizne ploče rasta nije se ocjenjivala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima utvrđeni su sistemska mineralizacija i očni nalazi (opaciteti rožnice i atrofija ili stanjenje epitela rožnice) pri dozama kojima se postiže izloženost manja nego u ljudi. Pri razinama izloženosti koje su slične kliničkima opažena su povišenja vrijednosti jetrenih enzima (štakori) i hepatocelularna nekroza (štakori, miševi i psi). U 2-tjednom ispitivanju na makaki majmunima opaženi su toksični učinci na žučni mjehur pri razinama izloženosti > 2,5 puta većima od onih koje se postižu u ljudi.

U 3-mjesečnom ispitivanju na psima opaženi su učinci na središnji živčani sustav (SŽS) pri razinama izloženosti približno 1,5 puta većima od onih koje se postižu u ljudi; ti su učinci u pasa, uključujući poremećaj ravnoteže i tremor, bili reverzibilni i nisu bili u korelaciji s bilo kakvim mikroskopskim promjenama.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti na mužjacima i ženka štakora mirdametinib u dozi do 1,0 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost približno jednaka onoj opaženoj kod primjene preporučene doze u ljudi na temelju AUC-a) nije utjecao na uspješnost parenja ni plodnost mužjaka i ženki. U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima mirdametinib je uzrokovao smanjenje težine jajnika i povećanje broja folikularnih cista koje je bilo povezano sa smanjenjem broja žutih tijela pri dozama $\geq 0,3$ mg/kg na dan (kojima se postiže izloženost 0,5 vrijednosti izloženosti u ljudi), kao i hipocelularnost testisa i smanjenje težine epididimisa pri dozi od 1 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost 2,1 put veća od one u ljudi).

U preliminarnim ispitivanjima toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj provedenima na skotnim ženka štakora i kunića peroralna primjena mirdametiniba uzrokovala je gubitak fetusa nakon implantacije (rana i kasna resorpcija) te smanjenje tjelesne težine fetusa pri razinama izloženosti manjima od onih koje se postižu kod primjene preporučene doze u ljudi. U preliminarnom ispitivanju na štakorima kod jednog su fetusa opažene malformacije ekstremiteta pri dozama 3,6 puta većima od preporučene doze u ljudi. Nisu provedena definitivna ispitivanja utjecaja mirdametiniba na embriofetalni te prenatalni i postnatalni razvoj.

Fototoksičnost

Mirdametinib je pokazao nejasne rezultate u *in vitro* testu fototoksičnosti na mišjim fibroblastima pri koncentracijama kojima se postiže izloženost značajno veća od kliničke te se nije zadržavao u koži i očima štakora, što ukazuje na nizak rizik od fototoksičnosti u bolesnika koji uzimaju mirdametinib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
boja *brilliant blue* (E133)

Tinta za tiskanje

kalijev hidroksid (E525)
propilenglikol (E1520)
voda, pročišćena
šelak (E904)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

42 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica načinjena od polietilena velike gustoće (HDPE), sa zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom aluminijskom folijom.

Tvrde kapsule od 1 mg dolaze u kutiji koja sadrži jednu bočicu s 42 kapsule.

Tvrde kapsule od 2 mg dolaze u kutiji koja sadrži jednu bočicu s 42 ili 84 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg mirdametiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Ovalne, bijele do bjelkaste tablete za oralnu suspenziju (veličine približno 6 mm × 9 mm), s utisnutom oznakom „S” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ezmekly je u monoterapiji indiciran za liječenje simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 2 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ezmekly mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s tumorima povezanim s NF1.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Ezmekly iznosi 2 mg/m² tjelesne površine dvaput na dan (približno svakih 12 sati) tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Maksimalna doza iznosi 4 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Ezmekly je dostupan i u obliku tvrdih kapsula. Tablete za oralnu suspenziju preporučuju se za primjenu u bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina i odraslih koji ne mogu progutati cijele kapsule. Nije utvrđena preporučena doza za bolesnike tjelesne površine manje od 0,40 m².

Tablica 1: Preporučena doza na temelju tjelesne površine

Tjelesna površina	Preporučena doza
0,40 – 0,69 m ²	1 mg dvaput na dan
0,70 – 1,04 m ²	2 mg dvaput na dan
1,05 – 1,49 m ²	3 mg dvaput na dan
≥ 1,50 m ²	4 mg dvaput na dan

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Ezmekly treba nastaviti do progresije PN-a ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Ezmekly, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Povraćanje

Ako bolesnik povrati nakon primjene lijeka Ezmekly, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu. Slučajeve povraćanja treba zbrinjavati kako je klinički indicirano, uključujući primjenu antiemetika.

Prilagodbe doze

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje lijekom Ezmekly (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Preporuke za smanjenje doze navedene su u Tablici 2. U bolesnika koji ni nakon smanjenja doze ne mogu podnijeti Ezmekly potrebno je trajno obustaviti liječenje.

Tablica 2: Preporuke za smanjenje doze

Tjelesna površina	Smanjena doza	
	Ujutro	Navečer
0,40 – 0,69 m ²	1 mg jedanput na dan	
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

U Tablici 3 navedene su preporuke za zbrinjavanje nuspojava povezanih s ovim lijekom.

Tablica 3: Preporuke za prilagodbe doze kod nuspojava

Težina nuspojava ^a	Preporučena prilagodba doze lijeka Ezmekly
Toksični učinci na oko (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
≤ 2. stupanj	Nastaviti liječenje. Razmotriti oftalmološke preglede svaka 2 – 4 tjedna do poboljšanja stanja.
≥ 3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. U slučaju oporavka unutar ≤ 14 dana nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2). U slučaju oporavka nakon 14 dana razmotriti trajnu obustavu liječenja.
Asimptomatsko odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. <i>retinal pigment epithelium detachment</i> , RPED) bilo kojeg stupnja	Nastaviti liječenje. Provoditi oftalmološku procjenu svaka 3 tjedna do povlačenja nuspojava.
Simptomatski RPED	Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja nuspojava. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Okluzija mrežnične vene (engl. <i>retinal vein occlusion</i> , RVO)	Trajno obustaviti liječenje.
Smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i>, LVEF) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
Asimptomatsko apsolutno smanjenje LVEF-a za manje od 20% u odnosu na početnu vrijednost, uz ostanak iznad donje granice normale	Nastaviti liječenje.
Asimptomatsko apsolutno smanjenje LVEF-a za ≥ 10% u odnosu na početnu vrijednost, uz pad ispod donje granice normale	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Bilo koje apsolutno smanjenje LVEF-a za ≥ 20% u odnosu na početnu vrijednost	Trajno obustaviti liječenje.
Toksični učinci na kožu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	
Akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 1. ili 2. stupnja	Nastaviti liječenje.
Nepodnošljiv akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 2. ili 3. stupnja	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Akneiformni dermatitis ili neakneiformni osip 3. ili 4. stupnja	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	
Nepodnošljiv 2. stupanj ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2).
4. stupanj	Privremeno prekinuti liječenje do poboljšanja stanja. Nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 2). Razmotriti trajnu obustavu liječenja.

^a Prema verziji 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju 65 ili više godina. Klinički podaci u bolesnika u dobi od 65 ili više godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Budući da se Ezmekly nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{CrCl} \geq 15$ i < 30 ml/min) ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti, ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin iznad gornje granice normale [GGN] do $1,5 \times \text{GGN}$ ili ukupan bilirubin $\leq \text{GGN}$ i $\text{AST} > \text{GGN}$). Budući da se Ezmekly nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije, ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ezmekly u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ezmekly je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete za oralnu suspenziju mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Ezmekly tablete za oralnu suspenziju mogu se progutati cijele ili, ako to nije moguće, otopiti u vodi prije peroralne primjene uz pomoć dozirne čašice. Oralna suspenzija lijeka Ezmekly može se primijeniti i sondom za enteralnu prehranu. Za upute o pripremi i primjeni oralne suspenzije, vidjeti dio 6.6.

Ezmekly je dostupan i u obliku kapsula. Tablete za oralnu suspenziju preporučuju se za primjenu u bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina i odraslih koji ne mogu progutati kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksični učinci na oko

Bolesnicima treba reći da prijave sve nove poremećaje vida. U odraslih bolesnika koji su primali Ezmekly u sklopu kliničkih ispitivanja često su prijavljeni RVO (okluzija mrežnične vene) i RPED (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice) (vidjeti dio 4.8).

U djece, adolescenata i odraslih treba provesti sveobuhvatnu oftalmološku procjenu prije početka liječenja i redovito je ponavljati tijekom liječenja te svaki put kad bolesnik prijavi pojavu novih ili pogoršanje postojećih promjena vida, primjerice zamagljen vid. U slučaju očnih nuspojava potrebno je privremeno prekinuti liječenje mirdametinibom, a zatim ga nastaviti primjenjivati u smanjenoj dozi, ili pak trajno obustaviti liječenje, ovisno o težini nuspojave. Ako se bolesniku dijagnosticira RVO, liječenje mirdametinibom treba trajno obustaviti. Ako se bolesniku dijagnosticira simptomatski RPED, liječenje mirdametinibom treba privremeno prekinuti dok se on ne povuče, a zatim nastaviti u smanjenoj dozi. U bolesnika kojima se dijagnosticira RPED bez smanjene oštine vida liječenje se

može nastaviti, no potrebno je provoditi oftalmološku procjenu svaka 3 tjedna do njegova povlačenja (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

Asimptomatsko smanjenje LVEF-a za $\geq 10\%$ od početne vrijednosti zabilježeno je u 17% odraslih i 27% pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju ReNeu. Svi su slučajevi smanjenja LVEF-a u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima bili asimptomatski (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji su imali smanjen LVEF u anamnezi ili početnu ejekcijsku frakciju ispod donje granice normale (DGN) koju propisuje ustanova. LVEF treba ocjenjivati ehokardiogramom, koji se provodi prije početka liječenja da bi se utvrdile početne vrijednosti, zatim svaka 3 mjeseca tijekom prvih godinu dana, a nakon toga kako je klinički indicirano. Prije početka liječenja bolesnici moraju imati ejekcijsku frakciju iznad donje granice normale koju propisuje ustanova.

Smanjenje LVEF-a može se zbrinuti privremenim prekidom primjene lijeka, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Toksični učinci na kožu

U ispitivanju ReNeu prijavljene su kožne nuspojave, uključujući osip (akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi), suhu kožu, pruritus, ekcem i promjene na kosi (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici se trebaju obratiti liječniku ili medicinskoj sestri ako primijete bilo koju kožnu reakciju. Na prvi znak toksičnih učinaka na kožu potrebno je uvesti potpunu skrb, npr. primjenu emolijentnih krema. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno prekinuti primjenu mirdametiniba, smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Rizik od kancerogenosti

Ne može se isključiti potencijalni rizik od kancerogenosti u ljudi unutar raspona kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Mirdametinib se ne preporučuje za primjenu u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). I muškarcima i ženama (reproduktivne dobi) treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija (vidjeti dio 5.2).

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku mirdametiniba

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se mirdametinib metabolizira posredstvom više enzima iz skupine uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) i karboksilesteraza (CES). Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio utjecaj snažnih induktora i inhibitora tih enzima. Stoga je potreban oprez kad se mirdametinib primjenjuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da induciraju ili inhibiraju te enzime: probenecidom, diklofenakom (inhibitori UGT-a), rifampicinom (induktor UGT-a) (vidjeti dio 5.2).

Učinci mirdametiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Hormonski kontraceptivi

Nije se ocjenjivao učinak mirdametiniba na izloženost sistemskim hormonskim kontraceptivima. Stoga ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive treba preporučiti da koriste dodatnu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Učinci lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline na mirdametinib

Ne očekuje se da će primjena mirdametiniba u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe, antacidima ili antagonistima H_2 receptora biti klinički značajna jer topljivost mirdametiniba ne ovisi o pH vrijednosti. Ezmekly se može bez ograničenja primjenjivati istodobno s lijekovima koji mijenjaju želučani pH (tj. antagonistima H_2 receptora i inhibitorima protonske pumpe).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Ženama reproduktivne dobi treba napomenuti da Ezmekly može naškoditi plodu i savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju ovaj lijek. U žena reproduktivne dobi preporučuje se prije početka liječenja napraviti test na trudnoću. I ženama i muškarcima (reproduktivne dobi) treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci odnosno 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Budući da se učinak mirdametiniba na izloženost sistemskim hormonskim kontraceptivima nije ocjenjivao, ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive treba preporučiti da uz njih koriste i dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Podaci o primjeni mirdametiniba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ezmekly se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica ili partnerica bolesnika koji uzima Ezmekly zatrudne, treba ih upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mirdametinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Budući da se ne može isključiti rizik za dojenče, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Ezmekly i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama, Ezmekly može smanjiti plodnost mužjaka i ženki reproduktivne dobi. Reverzibilnost učinaka na reproduktivne organe mužjaka i ženki životinja nije poznata (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o učinku mirdametiniba na plodnost u ljudi. Nije poznat mogući rizik za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ezmekly može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja mirdametinibom prijavljeni su umor i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave ti simptomi moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odrasloj populaciji s NF1 najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su akneiformni dermatitis (83%), proljev (55%), mučnina (55%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (47%), mišićno-koštana bol (41%), povraćanje (37%) i umor (36%). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u više od jednog odraslog bolesnika bile su akneiformni dermatitis, proljev, mučnina, osip i povraćanje. Prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave: bol u abdomenu (3%), mišićno-koštana bol (1,3%) i okluzija mrežnične vene (1,3%).

U pedijatrijskoj populaciji s NF1 najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (59%), proljev (53%), akneiformni dermatitis (43%), mišićno-koštana bol (41%), bol u abdomenu (40%), povraćanje (40%) i glavobolja (36%). Prijavljena je sljedeća ozbiljna nuspojava: mišićno-koštana bol (1,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil mirdametiniba utvrđen je na temelju ocjene objedinjene populacije za ocjenu sigurnosti, koja je obuhvaćala 75 odraslih i 58 pedijatrijskih bolesnika koji su primali dozu od 2 mg/m² dvaput na dan tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Tu je populaciju činilo 114 bolesnika (58 odraslih, 56 pedijatrijskih) iz ispitivanja ReNeu (pivotalni skup podataka) i 19 bolesnika (17 odraslih, 2 pedijatrijska) iz ispitivanja NF-106.

U odrasloj je populaciji (N = 75) medijan ukupnog trajanja liječenja mirdametinibom iznosio 18,7 mjeseci (raspon: 0,4 – 45,6 mjeseci).

U pedijatrijskoj je populaciji (N = 58, uključujući 32 bolesnika u dobi od ≥ 2 do 11 godina) medijan ukupnog trajanja liječenja mirdametinibom iznosio 21,9 mjeseci (raspon: 1,6 – 40,1 mjesec).

U Tablici 4 prikazane su nuspojave opažene u populaciji za ocjenu sigurnosti.

Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 4. Nuspojave prijavljene u populaciji za ocjenu sigurnosti

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
Infekcije i infestacije	paronihija	često (3%)	-	vrlo često (33%)	-
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (16%)	često (1%)	vrlo često (36%)	često (2%)
Poremećaji oka	zamagljen vid	često (9%)	-	često (7%)	-
	okluzija mrežnične vene	često (3%)	često (1%)	-	-

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
	RPED (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice)	često (1%)	-	-	-
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često (55%)	-	vrlo često (53%)	često (5%)
	mučnina	vrlo često (55%)	-	vrlo često (29%)	-
	povraćanje	vrlo često (37%)	-	vrlo često (40%)	-
	bol u abdomenu ^a	vrlo često (20%)	često (4%)	vrlo često (40%)	često (3%)
	konstipacija	vrlo često (19%)	-	vrlo često (10%)	-
	suha usta	često (7%)	-	-	-
	stomatitis ^b	često (5%)	-	vrlo često (19%)	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akneiformni dermatitis	vrlo često (83%)	često (7%)	vrlo često (43%)	često (2%)
	osip ^c	vrlo često (17%)	često (1%)	vrlo često (33%)	često (2%)
	suha koža	vrlo često (13%)	-	vrlo često (17%)	-
	alopecija	vrlo često (12%)	-	vrlo često (14%)	-
	pruritus	vrlo često (13%)	-	vrlo često (12%)	-
	ekcem	često (3%)	-	vrlo često (14%)	-
	promjena boje kose	često (1%)	-	vrlo često (12%)	-
	poremećaj teksture kose	često (1%)	-	često (5%)	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^d	vrlo često (41%)	često (7%)	vrlo često (41%)	često (2%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često (36%)	često (1%)	vrlo često (12%)	-
	periferni edem ^e	vrlo često (12%)	-	često (5%)	-
Pretrage	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	vrlo često (47%)	često (3%)	vrlo često (59%)	često (5%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Odrasla populacija (N = 75)		Pedijatrijska populacija (N = 58)	
		Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima	Ukupna učestalost (svi stupnjevi prema CTCAE kriterijima)	Učestalost nuspojava ≥ 3. stupnja prema CTCAE kriterijima
	povišene vrijednosti AST-a	vrlo često (16%)	-	često (9%)	-
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	vrlo često (14%)	-	vrlo često (24%)	-
	smanjena ejekcijska frakcija	vrlo često (12%)	-	vrlo često (26%)	često (2%)
	smanjen broj neutrofila	često (8%)	često (1%)	vrlo često (30%)	vrlo često (11%)
	smanjen broj leukocita	često (7%)	-	vrlo često (39%)	-
	povišene vrijednosti ALT-a	često (7%)	-	vrlo često (21%)	-

^a Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

^b Stomatitis uključuje stomatitis, ulceracije u ustima i afte.

^c Osip uključuje osip, makulopapularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, papularni osip, ekfolijativni osip, papule, makularni osip i pruritički osip.

^d Mišićno-koštana bol uključuje mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u ekstremitetu, bol u leđima, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u vratu, nekardijalnu bol u prsištu, artralgiu i bol u kostima.

^e Periferni edem uključuje periferni edem i periferno oticanje.

Opis odabranih nuspojava

Toksični učinci na oko

U ispitivanju ReNeu okluzija mrežnične vene (RVO) opažena je u 3% odraslih bolesnika, uključujući RVO 3. stupnja u 1,7% bolesnika koji je doveo do trajne obustave liječenja. Asimptomatsko odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED) 1. stupnja zabilježeno je u 1,7% bolesnika i zbrinuto je bez prilagodbe doze. Zamagljen vid prijavilo je 12% odraslih bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa toksičnih učinaka na oko u odraslih bolesnika iznosio je 147 dana. Medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 267 dana. Od tih je odraslih bolesnika njih 38% prijavilo povlačenje toksičnih učinaka na oko, dok je njih 25% prijavilo povlačenje događaja, ali uz posljedice.

Zamagljen vid prijavilo je 7% pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa zamagljenog vida u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 161 dan. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 29 dana. Svi su pedijatrijski bolesnici prijavili povlačenje zamagljenog vida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)

U ispitivanju ReNeu asimptomatsko smanjenje LVEF-a prijavljeno je u 16% odraslih bolesnika. Među tim je bolesnicima samo jedan prijavio smanjenje LVEF-a na < 50%, koji se vratio u normalne vrijednosti nakon trajne obustave liječenja. Od preostalih je odraslih bolesnika sa smanjenjem LVEF-a njih 5 privremeno prekinulo liječenje, a jednome je smanjena doza. Medijan vremena do prvog nastupa smanjenja LVEF-a u odraslih bolesnika iznosio je 70 dana. Smanjenje LVEF-a povuklo se u 89% odraslih bolesnika.

U ispitivanju ReNeu asimptomatsko smanjenje LVEF-a prijavljeno je u 27% pedijatrijskih bolesnika. Među tim je bolesnicima samo jedan prijavio smanjenje LVEF-a na < 50%, koji se vratio u normalne

vrijednosti bez prilagodbe doze. Jedan je bolesnik imao smanjenje LVEF-a 3. stupnja koje se povuklo bez prilagodbe doze, a jedan smanjenje LVEF-a 2. stupnja koje je dovelo do privremenog prekida liječenja. Preostalih 12 bolesnika imalo je smanjenje LVEF-a 2. stupnja koje nije zahtijevalo nikakve prilagodbe ispitivanog liječenja. Medijan vremena do prvog nastupa smanjenja LVEF-a u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 132 dana. Smanjenje LVEF-a povuklo se u 67% pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Toksični učinci na kožu

U ispitivanju ReNeu akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi javili su se u 90% odraslih bolesnika. Akneiformni dermatitis i drugi osipi 3. stupnja javili su se u 9% odnosno 1,7% odraslih bolesnika. Osipi su u 10% odraslih bolesnika doveli do prekida liječenja, a u još 10% njih do smanjenja doze. Medijan vremena do prvog nastupa osipa u odraslih bolesnika iznosio je 9 dana. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 115 dana. Među tim je odraslim bolesnicima njih 33 (64%) prijavilo povlačenje osipa, njih 3 (6%) prijavilo je povlačenje osipa uz posljedice, dok je njih 8 (15%) prijavilo da im se osip počeo povlačiti.

U ispitivanju ReNeu akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi javili su se u 70% pedijatrijskih bolesnika. Akneiformni dermatitis i neakneiformni osipi 3. stupnja javili su se u 1,8% odnosno 1,8% bolesnika. Osipi su u 4% pedijatrijskih bolesnika doveli do prekida liječenja, a u još 4% njih do smanjenja doze. Akneiformni dermatitis bio je češći u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, dok su u onih u dobi od 2 do 11 godina bili češći drugi osipi. Medijan vremena do prvog nastupa osipa u pedijatrijskih bolesnika iznosio je 15 dana. Medijan vremena do njegova povlačenja iznosio je 155 dana. Među tim je pedijatrijskim bolesnicima njih 27 (69%) prijavilo povlačenje osipa, a njih 3 (8%) prijavilo je da im se osip počeo povlačiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Mišićno-koštana bol

U ispitivanju ReNeu mišićno-koštanu bol (uključujući mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u ekstremitetu, bol u leđima, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u vratu, nekardijalnu bol u prsištu, artralgiu i bol u kostima) prijavilo je 41% odraslih i 41% pedijatrijskih bolesnika. Istodobno primijenjeni lijekovi za ublažavanje mišićno-koštane boli uključivali su nesteroidne protuupalne lijekove, neopiodne analgetike i glukokortikoide. Mišićno-koštanu bol treba liječiti kako je klinički indicirano.

Povišene vrijednosti AST-a i ALT-a

U ispitivanju ReNeu povišene laboratorijske vrijednosti ALT-a opažene su u 9% odraslih i 21% pedijatrijskih bolesnika. Povišene laboratorijske vrijednosti AST-a opažene su u 18% odraslih i 9% pedijatrijskih bolesnika. Svi su događaji bili blage do umjerene težine i nije prijavljen nijedan događaj 3. stupnja. Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a nisu dovele do obustave liječenja, smanjenja doze ni privremenih prekida primjene lijeka. Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a treba pratiti i zbrinjavati kako je klinički indicirano.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje. U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma nuspojava te po potrebi potpuno liječiti uz odgovarajuće praćenje. Dijaliza nije djelotvorna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK), ATK oznaka: L01EE05

Mehanizam djelovanja

Mirdametinib je selektivan, nekompetitivan inhibitor kinaza 1 i 2 mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK1/2). Mirdametinib blokira aktivnost MEK-a i signalizacijski put RAS (engl. *rat sarcoma*) - RAF (engl. *rapidly accelerated fibrosarcoma*) - MEK. Stoga inhibicija MEK-a onemogućuje proliferaciju i preživljenje tumorskih stanica kod kojih je aktiviran signalizacijski put RAF-MEK-ERK (engl. *extracellular related kinase*).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost mirdametiniba ocjenjivala se u 114 bolesnika u ispitivanju ReNeu, multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze 2 provedenom u bolesnika u dobi od ≥ 2 godine koji su imali NF1 i simptomatski inoperabilni PN koji je uzrokovao značajan pobol. Inoperabilni PN definirao se kao PN koji se ne može u cijelosti kirurški odstraniti bez rizika od značajnog pobola zbog zahvaćenosti ili neposredne blizine vitalnih struktura, invazivnosti ili velike prokrvljenosti PN-a. Bolesnici su primali Ezmekly u peroralnoj dozi od 2 mg/m² dvaput na dan tijekom prvih 21 dan svakog 28-dnevnog ciklusa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ezmekly je primalo ukupno 58 odraslih bolesnika. Medijan dobi iznosio je 34,5 godina (raspon: 18 – 69 godina); njih 85% bili su bijelci, 64% činile su žene, a 3,4% imalo je više od 65 godina. Približno polovica bolesnika (53%) imala je progredirajući PN pri uključivanju u ispitivanje, njih 48% imalo je tumor na glavi i vratu, a 69% prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. U svih je bolesnika zabilježen značajan pobol, koji je najčešće uključivao bol (90%), izobličenost ili značajnu deformaciju (52%) i poremećaj motoričke funkcije (40%).

Ezmekly je primalo ukupno 56 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 57% imalo 2 – 11 godina, dok je 43% imalo 12 – 17 godina. Medijan dobi iznosio je 10,0 godina (raspon: 2 – 17 godina); 66% bolesnika bili su bijelci, a 54% djevojčice. Polovica sudionika (50%) imala je tumor na glavi i vratu, većina ih je pri uključivanju u ispitivanje imala progredirajući PN (63%), a njih 36% prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. U većine je bolesnika (96%) zabilježen značajan pobol, koji je najčešće uključivao bol (70%), izobličenost ili značajnu deformaciju (50%) i poremećaj motoričke funkcije (27%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenog objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), koja se definirala kao postotak bolesnika s potpunim odgovorom (nestanak ciljnog PN-a) ili potvrđenim djelomičnim odgovorom (smanjenje volumena PN-a za $\geq 20\%$ potvrđeno pri uzastopnim procjenama tumora koje su se provodile približno svaka 4 ciklusa unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja). Status tumorskog odgovora ocjenjivalo je zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (engl. *blinded independent central review*, BICR) približno svaka 4 ciklusa volumetrijskom analizom nalaza oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR). Stopa objektivnog odgovora ocjenjivala se na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod neurofibromatoze i švanomatoze (engl. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS), pri čemu su bolesnici morali imati djelomičan ili potpun odgovor prema ocjeni BICR-a pri dvjema uzastopnim ocjenama unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja.

Sekundarni cilj za djelotvornost bio je utvrditi trajanje odgovora u bolesnika koji su postigli potvrđen objektivni odgovor.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 5. Medijan vremena do nastupa odgovora iznosio je 7,8 mjeseci (raspon: 4,0 – 19,0 mjeseci) u kohorti odraslih bolesnika te 7,9 mjeseci (raspon:

4,1 – 18,8 mjeseci) u kohorti pedijatrijskih bolesnika. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj kohorti.

Tablica 5. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju ReNeu

	Odrasli bolesnici (N = 58)	Pedijatrijski bolesnici (N = 56)
Stopa potvrđenog objektivnog odgovora prema ocjeni BICR-a na temelju REiNS kriterija^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Potvrđen potpun odgovor, n (%)	0	0
Potvrđen djelomičan odgovor, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Trajanje odgovora		
Trajanje odgovora $\geq$ 12 mjeseci ^d	21 (88%)	26 (90%)
Trajanje odgovora $\geq$ 24 mjeseca ^d	12 (50%)	14 (48%)

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; REiNS = Kriteriji za ocjenu odgovora kod neurofibromatoze i švanomatoze

^a Potvrđen objektivni odgovor definirao se kao djelomičan ili potpun odgovor pri dvjema uzastopnim ocjenama BICR-a unutar 2 – 6 mjeseci tijekom ukupno 24 ciklusa liječenja.

^b Bolesnici kod kojih nije provedena ocjena MR oslikavanjem nakon početka ispitivanja ili kojima nije potvrđen objektivni odgovor smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^c Dobiven Clopper-Pearsonovom metodom.

^d Trajanje odgovora (završni datum prikupljanja podataka: lipanj 2024.) ocjenjivalo se Kaplan-Meierom metodom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika mirdametiniba ispitivala se u zdravih ispitanika te u bolesnika s PN-om povezanim s NF1 i bolesnika s uznapredovalim rakom.

Apsorpcija

Nakon višekratne peroralne primjene doze od 2 mg/m² dvaput na dan geometrijska srednja vrijednost [geometrijski postotni koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV)] C_{max} i AUC_{last} u odraslih sudionika s PN-om povezanim s NF1 iznosila je 188 (52%) ng/ml odnosno 431 (43%) ng × h/ml. Kod peroralne je primjene mirdametinib dosegno vršne plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (T_{max}) približno jedan sat nakon primjene doze.

Učinak hrane

U zdravih odraslih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu od 20 mg mirdametiniba uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti C_{max} je bio 43% manji, dok se površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme (engl. *area under the concentration-time curve*, AUC) nije značajno promijenila (AUC_{inf} smanjio se za 7%). Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) produljilo se za približno 3 sata. Učinak na C_{max} ne smatra se klinički značajnim zbog izostanka učinka na cjelokupnu izloženost.

Distribucija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 4 mg mirdametiniba [^{14}C] u zdravih ispitanika, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije mirdametiniba iznosila je 255 l. Udio lijeka koji se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi iznosi > 99%. Mirdametinib se prvenstveno vezuje za albumin u ljudskom serumu (> 99%). Udio lijeka vezanog za $\alpha 1$ -kiselu glikoprotein (engl. *$\alpha 1$ -acid glycoprotein*, AAG) kretao se u rasponu od 17,2% do 54,3%. Omjer koncentracije mirdametiniba u krvi i plazmi iznosi 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinib se u velikoj mjeri metabolizira glukuronidacijom i oksidacijom u kojima posreduju enzimi uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) i karboksilesteraza (CES), pri čemu nastaju M22 (sekundarni O-glukuronidni metabolit) odnosno M15 (metabolit u obliku karboksilne kiseline). Manje od 10% lijeka izlučuje se u nepromijenjenom obliku.

Interakcije

Učinak mirdametiniba na enzime CYP450

Mirdametinib *in vitro* nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19.

Mirdametinib je induktor CYP3A4 *in vitro*, no ima malen potencijal za indukciju CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

Učinak mirdametiniba na UDP-glukuronoziltransferazu (UGT)

Mirdametinib *in vitro* nije inhibitor izooblika UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni UGT2B15 pri klinički značajnim koncentracijama.

Učinak mirdametiniba na prijenosnike lijekova

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da mirdametinib i njegov glavni metabolit ne inhibiraju protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoprotein (P-gp) ni prijenosnike OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K.

Na temelju ispitivanja *in vitro*, mirdametinib je supstrat prijenosnika BCRP i P-gp, dok je njegov glavni metabolit supstrat BCRP-a, no nije vjerojatno da će to biti klinički značajno.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 4 mg radioaktivno obilježenog mirdametiniba u zdravih odraslih ispitanika 68% doze pronađeno je u urinu (0,7% u nepromijenjenom obliku), dok je 27% pronađeno u fecesu (8,7% u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu). Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosi 28 sati. Prividan sistemski klirens (CL/F) iznosi 6,34 l/h.

Linearnost

Izloženost mirdametinibu, mjerena vrijednostima $C_{\max}$ i AUC_{tau} , načelno se povećavala proporcionalno dozi u rasponu od 1 mg jedanput/dvaput na dan do 30 mg dvaput na dan. Linearan odnos između doze i izloženosti potvrđen je populacijskim farmakokinetičkim analizama u rasponu doza od 1 mg do 20 mg mirdametiniba dvaput na dan. Srednja vrijednost omjera akumulacije kretala se u rasponu od 1,1 do 1,9 pri razinama doze od 1 mg do 30 mg.

Koncentracije karakteristične za stanje dinamičke ravnoteže u bolesnika s PN-om povezanim s NF1 u prosjeku se postižu nakon približno 6 dana uz ponovljenu primjenu lijeka.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (2 – 86 godina), spol i rasa (72% bijelaca, 11% crnaca ili Afroamerikanaca i 12% Azijaca) nisu u značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetiku mirdametiniba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Bolesnici s klirensom kreatinina koji ukazuje na blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije sudjelovali su u kliničkim ispitivanjima mirdametiniba. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije (procijenjeno na temelju klirensa kreatinina) ne utječe na izloženost mirdametinibu.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije ne ukazuju na značajne učinke na izloženost lijeku.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil u djece sličan je onom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

Genotoksičnost / kancerogenost

Mirdametinib nije bio genotoksičan u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test) ni *in vitro* testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima, no rezultati *in vivo* mikronukleusnog testa i *in vivo* ispitivanja kromosomskih aberacija na štakorima bili su dvosmisleni. Ne može se isključiti rizik od genotoksičnosti u ljudi unutar raspona kliničke izloženosti.

Mirdametinib nije bio kancerogen kod transgeničnih miševa pri dozi od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže 3 puta veća izloženost nego u ljudi). Budući da se ne može isključiti rizik od genotoksičnosti u ljudi pri kliničkim razinama izloženosti i da je 2-godišnje ispitivanje kancerogenosti na štakorima provedeno pri razinama izloženosti nižima od kliničkih, ne može se isključiti rizik od kancerogenosti.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima i psima u trajanju do 3 mjeseca primarni toksični učinci uzrokovani inhibicijom MEK-a opaženi su na koži i u probavnom sustavu pri dozama kojima se postiže izloženost manja nego u ljudi. U 3-mjesečnom ispitivanju mirdametiniba na štakorima, u kojem su se primjenjivale doze kojima se postiže izloženost približno jednaka onoj u ljudi, kod štakora su opaženi displazija femoralne epifizne ploče rasta, hipocelularnost koštane srži u metafizama dugih kostiju i zadebljanje spužvastog tkiva u metafizama dugih kostiju. Mužjaci štakora bili su osjetljiviji na te učinke. Ti koštani učinci nisu opaženi u drugih vrsta (pasa, majmuna ni miševa). Reverzibilnost displazije epifizne ploče rasta nije se ocjenjivala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima utvrđeni su sistemski mineralizacija i očni nalazi (opaciteti rožnice i atrofija ili stanjenje epitela rožnice) pri dozama kojima se postiže izloženost manja nego u ljudi. Pri razinama izloženosti koje su slične kliničkim opažena su povišenja vrijednosti jetrenih enzima (štakori) i hepatocelularna nekroza (štakori, miševi i psi). U 2-tjednom ispitivanju na makaki majmunima opaženi su toksični učinci na žučni mjehur pri razinama izloženosti > 2,5 puta većima od onih koje se postižu u ljudi.

U 3-mjesečnom ispitivanju na psima opaženi su učinci na središnji živčani sustav (SŽS) pri razinama izloženosti približno 1,5 puta većima od onih koje se postižu u ljudi; ti su učinci u pasa, uključujući poremećaj ravnoteže i tremor, bili reverzibilni i nisu bili u korelaciji s bilo kakvim mikroskopskim promjenama.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti na mužjacima i ženka štakora mirdametinib u dozi do 1,0 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost približno jednaka onoj opaženoj kod primjene preporučene doze u ljudi na temelju AUC-a) nije utjecao na uspješnost parenja ni plodnost mužjaka i ženki. U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima mirdametinib je uzrokovao smanjenje težine jajnika i povećanje broja folikularnih cista koje je bilo povezano sa smanjenjem broja žutih tijela pri dozama $\geq 0,3$ mg/kg na dan (kojima se postiže izloženost 0,5 vrijednosti izloženosti u ljudi), kao i hipocelularnost testisa i smanjenje težine epididimisa pri dozi od 1 mg/kg na dan (kojom se postiže izloženost 2,1 put veća od one u ljudi).

U preliminarnim ispitivanjima toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj provedenima na skotnim ženka štakora i kunića peroralna primjena mirdametiniba uzrokovala je gubitak fetusa nakon implantacije (rana i kasna resorpcija) te smanjenje tjelesne težine fetusa pri razinama izloženosti manjima od onih koje se postižu kod primjene preporučene doze u ljudi. U preliminarnom ispitivanju na štakorima kod jednog su fetusa opažene malformacije ekstremiteta pri dozama 3,6 puta većima od preporučene doze u ljudi. Nisu provedena definitivna ispitivanja utjecaja mirdametiniba na embriofetalni te prenatalni i postnatalni razvoj.

Fototoksičnost

Mirdametinib je dao nejasne rezultate u *in vitro* testu fototoksičnosti na mišjim fibroblastima pri koncentracijama kojima se postiže izloženost značajno veća od kliničke te se nije zadržavao u koži i očima štakora, što ukazuje na malen rizik od fototoksičnosti u bolesnika koji uzimaju mirdametinib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
sukraloza (E955)
magnezijev stearat (E572)

Aroma grožđa

dehidriran glukozni sirup
prirodna aroma
modificirani kukuruzni škrob (E1422)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Šest sati nakon otapanja tablete(a) u vodi.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica načinjena od polietilena velike gustoće (HDPE), sa zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom aluminijskom folijom. Bočice sadrže pamučnu vatu.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu s 42 ili 84 tablete za oralnu suspenziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema oralne suspenzije

Bolesnike koji lijek uzimaju u obliku oralne suspenzije treba uputiti da propisani broj tableta za oralnu suspenziju u potpunosti otope (dispergiraju) u maloj količini pitke vode (približno 5 – 10 ml) služeći se dozirnom čašicom. Tekućinu treba nježno vrtjeti sve dok ne nestanu sve grudice, a zatim primijeniti peroralno. Druga je mogućnost tekućinu uvući u štrcaljku za usta i onda primijeniti.

Primjena oralne suspenzije dozirnom čašicom

Nakon što bolesnik proguta suspenziju iz dozirne čašice ili štrcaljke za usta, dozirnu čašicu (ili štrcaljku) treba isprati dodatnom malom količinom pitke vode (približno 5 – 10 ml), koju bolesnik također treba popiti kako bi se osiguralo da je primio punu dozu. Za pripremu doze smije se koristiti isključivo voda.

Primjena oralne suspenzije sondom za enteralnu prehranu

Ako se lijek primjenjuje sondom za enteralnu prehranu, zdravstveni radnik treba odabrati odgovarajuću komercijalno dostupnu želučanu ili nazogastričnu sondu (veličine najmanje 8 FR). Sonde za enteralnu prehranu načinjene od poli(vinilklorida) (PVC) i poliuretana (PUR) pokazale su se kompatibilnima s oralnom suspenzijom. Nakon otapanja tableta u 5 – 10 ml vode na prethodno opisan način, oralnu suspenziju treba uvući u štrcaljku i ubrizgati u sondu za enteralnu prehranu držeći pritom štrcaljku u vodoravnom položaju. Nakon primjene oralne suspenzije u štrcaljku treba uvući još 5 – 10 ml vode i ubrizgati ih u sondu kako bi bolesnik primio i eventualni ostatak lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog 1.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost mirdametiniba u liječenju simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 2 ili više godina, nositelj odobrenja mora dostaviti ažuriranu analizu podataka iz ispitivanja MEK-NF-201 uz završni datum prikupljanja podataka 22. prosinca 2028., koja će pružiti podatke o dodatnih 5 godina praćenja.	Lipanj 2029.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se potvrdila dugoročna sigurnost mirdametiniba u liječenju simptomatskih, inoperabilnih pleksiformnih neurofibroma (PN) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s neurofibromatozom tipa 1 (NF1) u dobi od 2 ili više godina, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate ispitivanja u bolesnika s NF1 kojima je propisana barem jedna doza mirdametiniba i koji su na početku liječenja mirdametinibom bili u dobi od 2 ili više godina.	Kolovoz 2033.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA KAPSULE OD 1 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula
42 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1950/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Ezmekly 1 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI S KAPSULAMA OD 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ezmekly 1 mg kapsule
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapsule
42 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1950/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA KAPSULE OD 2 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula
42 tvrde kapsule
84 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1950/004 42 tvrde kapsule
EU/1/25/1950/005 84 tvrde kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ezmekly 2 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI S KAPSULAMA OD 2 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ezmekly 2 mg kapsule
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 2 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapsule
42 kapsule
84 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1950/004 42 kapsule

EU/1/25/1950/005 84 kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA TABLETE ZA ORALNU SUSPENZIJU OD 1 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta za oralnu suspenziju
42 tablete za oralnu suspenziju
84 tablete za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Tabletu progutajte cijelu ili je otopite u vodi.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1950/001 42 tablete za oralnu suspenziju
EU/1/25/1950/002 84 tablete za oralnu suspenziju

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKOVANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S TABLETAMA ZA ORALNU SUSPENZIJU OD 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju
mirdametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg mirdametiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju
42 tablete za oralnu suspenziju
84 tablete za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Tabletu progutajte cijelu ili je otopite u vodi.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1950/001 42 tablete za oralnu suspenziju

EU/1/25/1950/002 84 tablete za oralnu suspenziju

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule

mirdametinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ezmekly i za što se koristi
2. Što Vi (ili Vaše dijete) morate znati prije nego počnete uzimati Ezmekly
3. Kako uzimati Ezmekly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ezmekly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ezmekly i za što se koristi

Ezmekly sadrži djelatnu tvar mirdametinib i pripada skupini inhibitora mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK).

Ezmekly se koristi za liječenje pleksiformnih neurofibroma u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina koji boluju od genetske bolesti koja se zove neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Osobe s NF1 imaju mutaciju (promjenu) u genu koji kodira protein neurofibromin. Ta mutacija uzrokuje gubitak navedenog proteina, što omogućuje rast tumora na živcima u tijelu. Ezmekly djeluje tako da blokira određene proteine koji sudjeluju u rastu tih tumorskih stanica, što bi trebalo dovesti do smanjenja tumora.

Ako imate pitanja o tome kako Ezmekly djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što Vi (ili Vaše dijete) morate znati prije nego počnete uzimati Ezmekly

Nemojte uzimati Ezmekly

- ako ste Vi (ili Vaše dijete) alergični na mirdametinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Ezmekly ili ako se kod Vas (ili Vašeg djeteta) tijekom liječenja lijekom Ezmekly javi bilo što od navedenoga u nastavku. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje:

- **Očne tegobe**

Ezmekly može uzrokovati očne tegobe koje mogu izazvati sljepoću (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Liječnik (specijalist za bolesti oka) će prije i redovito tijekom liječenja morati provjeravati Vaš vid (ili vid Vašeg djeteta). Odmah obavijestite liječnika ako primijetite zamagljen vid ili bilo koju drugu promjenu vida tijekom liječenja.

- **Srčane tegobe**

Ezmekly može smanjiti količinu krvi koju srce pumpa (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivala preporučena doza lijeka Ezmekly to nije uzrokovalo nikakve simptome, no može dovesti do umora. Obavijestite liječnika ako ste umorni. Liječnik će prije i tijekom liječenja lijekom Ezmekly provjeravati koliko Vam dobro radi srce.

- **Kožni osip**

Kod primjene lijeka Ezmekly često se javljaju kožni osipi, koji mogu postati teški. Obavijestite liječnika ako primijetite kožni osip, koji se može javiti u obliku kvržica ili promjena nalik aknama (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Liječnik Vam može dati upute za ublažavanje osipa, uključujući terapiju (npr. kremu).

- **Trudnoća**

Ne preporučuje se primjena lijeka Ezmekly u trudnoći. Odmah obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom. Pogledajte odlomak „Trudnoća, dojenje i plodnost” u nastavku.

Djeca mlađa od 2 godine

Ezmekly se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ezmekly

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove, dok uzimate Ezmekly.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne preporučuje se primjena lijeka Ezmekly u trudnoći jer on može naškoditi nerođenom djetetu.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam možda reći da napravite test na trudnoću prije početka liječenja.

Vi ili Vaša partnerica ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (kontrole začeća). Pogledajte odlomak „Kontracepcija - informacije za žene i muškarce” u nastavku.

Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Kontracepcija – informacije za žene i muškarce

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Ako ste muškarac čija bi partnerica mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Nije poznato smanjuje li Ezmekly učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša partnerica uzimate hormonske kontraceptive jer će Vam liječnik možda preporučiti dodatnu metodu kontracepcije (npr. prezervative).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Ezmekly u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Nemojte dojit dok uzimate Ezmekly i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze tog lijeka.

Plodnost (sposobnost začeća)

Ezmekly može smanjiti plodnost muškaraca i žena. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ezmekly može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, uključujući umor (iscrpljenost ili slabost) i zamagljen vid (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima ako ste umorni ili ako imate tegoba s vidom (poput zamagljenog vida).

Ezmekly sadrži natrij

Jedna kapsula sadrži manje od 23 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ezmekly

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Liječnik će izračunati točnu dozu za Vas (ili Vaše dijete) na temelju Vaše (ili djetetove) visine i težine. Maksimalna preporučena doza iznosi 8 mg na dan (4 mg svakih 12 sati). Liječnik će Vam reći koliko kapsula lijeka Ezmekly trebate uzeti.

Kako uzimati lijek

- Ezmekly se uzima kroz usta dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati. Trebate ga uzimati svaki dan tijekom 21 dana, a zatim napraviti pauzu od 7 dana. To 28-dnevno razdoblje čini jedan ciklus liječenja.
- Ezmekly možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Kapsule progutajte cijele s vodom.
- Nemojte ih žvakati, lomiti ni otvarati.
- Ovaj lijek možete nastaviti uzimati u ciklusima sve dok Vam se bolest ne pogorša ili dok nuspojave ne postanu neprihvatljive. Ako se razviju nuspojave, liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).
- Ezmekly je dostupan i u obliku tablete za oralnu suspenziju. Liječnik će odrediti najprikladniji oblik lijeka za Vas.

Ako Vi (ili Vaše dijete) povratite nakon uzimanja lijeka Ezmekly

Ako povratite u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Ezmekly, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako Vi (ili Vaše dijete) uzmete više lijeka Ezmekly nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Ezmekly nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako Vi (ili Vaše dijete) zaboravite uzeti Ezmekly

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Ezmekly, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako Vi (ili Vaše dijete) prestanete uzimati Ezmekly

Nemojte prestati uzimati Ezmekly, osim ako Vam to ne kaže liječnik, jer bi se Vaše stanje moglo pogoršati.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu. Liječnik će Vam možda privremeno prekinuti liječenje lijekom Ezmekly dok se simptomi ne ublaže i/ili smanjiti dozu lijeka koju uzimate (pogledajte odlomak „Kako uzimati lijek” u dijelu 3.).

Ozbiljne nuspojave

Očne tegobe (česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Ezmekly može uzrokovati očne tegobe u odraslih i djece. Neke od tih tegoba mogu dovesti do začepjenja vene koja oko opskrbljuje krvlju (okluzija mrežnične vene) ili odvajanja različitih slojeva oka (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice). Odmah obavijestite liječnika ako primijetite zamagljen vid ili bilo koju drugu promjenu vida tijekom liječenja. Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati ovaj lijek ili će Vas uputiti liječniku specijalistu ako se jave simptomi koji uključuju:

- zamagljen vid
- druge promjene vida (primjerice oslabljen vid, mrljice u boji u vidnom polju)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Odrasli

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kožni osip koji uključuje ravna područja promijenjene boje ili izdignute kvržice nalik aknama (akneiformni dermatitis)
- proljev
- povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- mučnina
- povraćanje
- bol u mišićima ili kostima
- umor, slabost ili nedostatak energije
- bol u trbuhu (abdomenu)
- zatvor
- osip
- glavobolja
- povišene razine jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- smanjenje količine krvi koju srce pumpa (smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke)
- suha koža
- svrbež
- opadanje ili stanjivanje kose (alopecija)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- snižene razine neutrofila i leukocita u krvi (vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija)
- ranice u ustima (stomatitis)
- suha usta
- infekcija područja oko noktiju (paronihija)
- kožni osip praćen suhoćom ili svrbežom (ekcem)
- promjene boje kose
- promjene teksture kose

Djeca

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- proljev
- kožni osip koji uključuje ravna područja promijenjene boje ili izdignute kvržice nalik aknama (akneiformni dermatitis)
- bol u mišićima ili kostima
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- povraćanje
- smanjenje količine krvi koju srce pumpa (smanjena ejekcijska frakcija)
- glavobolja
- osip
- infekcija područja oko noktiju (paronihija)
- snižene razine neutrofila i leukocita u krvi (vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija)
- ranice u ustima (stomatitis)
- povišene razine jetrenih enzima vidljive u nalazima krvnih pretraga
- suha koža
- opadanje ili stanjivanje kose (alopecija)
- kožni osip praćen suhoćom ili svrbežom (ekcem)
- svrbež
- promjene boje kose
- umor, slabost ili nedostatak energije
- zatvor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- promjene teksture kose
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ezmekly

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ezmekly sadrži

Djelatna tvar je mirdametinib.

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg mirdametiniba.

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2 mg mirdametiniba.

Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij, umrežena (E468) (pogledajte odlomak „Ezmekly sadrži natrij” u dijelu 2.)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

boja *brilliant blue* (E133)

Tinta za tiskanje

kalijev hidroksid (E525)

propilenglikol (E1520)

voda, pročišćena

šelak (E904)

titanijev dioksid (E171)

Kako Ezmekly izgleda i sadržaj pakiranja

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule (kapsule)

Kapsula se sastoji od neprozirnog svjetlozelenog tijela i kapice na kojoj je bijelom tintom otisnuta oznaka „MIR 1 mg”.

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule (kapsule)

Kapsula se sastoji od neprozirnog bijelog tijela i neprozirne plavo-zelene kapice na kojoj je bijelom tintom otisnuta oznaka „MIR 2 mg”.

Ezmekly dolazi u plastičnim bočicama, sa zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom aluminijskom folijom.

Ezmekly 1 mg tvrde kapsule dolaze u kutiji koja sadrži jednu bočicu s 42 kapsule.

Ezmekly 2 mg tvrde kapsule dolaze u kutiji koja sadrži jednu bočicu s 42 ili 84 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place

Dublin 2, D02 P283

Irska

Tel: +49 800 428 3289

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju mirdametinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ezmekly i za što se koristi
2. Što Vi (ili Vaše dijete) morate znati prije nego počnete uzimati Ezmekly
3. Kako uzimati Ezmekly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ezmekly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ezmekly i za što se koristi

Ezmekly sadrži djelatnu tvar mirdametinib i pripada skupini inhibitora mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK).

Ezmekly se koristi za liječenje pleksiformnih neurofibroma u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina koji boluju od genetske bolesti koja se zove neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Osobe s NF1 imaju mutaciju (promjenu) u genu koji kodira protein neurofibromin. Ta mutacija uzrokuje gubitak navedenog proteina, što omogućuje rast tumora na živcima u tijelu. Ezmekly djeluje tako da blokira određene proteine koji sudjeluju u rastu tih tumorskih stanica, što bi trebalo dovesti do smanjenja tumora.

Ako imate pitanja o tome kako Ezmekly djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što Vi (ili Vaše dijete) morate znati prije nego počnete uzimati Ezmekly

Nemojte uzimati Ezmekly

ako ste Vi (ili Vaše dijete) alergični na mirdametinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Ezmekly ili ako se kod Vas (ili Vašeg djeteta) tijekom liječenja lijekom Ezmekly javi bilo što od navedenoga u nastavku. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje:

Očne tegobe

Ezmekly može uzrokovati očne tegobe koje mogu izazvati sljepoću (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Liječnik (specijalist za bolesti oka) će prije i redovito tijekom liječenja morati provjeravati Vaš vid (ili vid Vašeg djeteta). Odmah obavijestite liječnika ako primijetite zamagljen vid ili bilo koju drugu promjenu vida tijekom liječenja.

Srčane tegobe

Ezmekly može smanjiti količinu krvi koju srce pumpa (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivala preporučena doza lijeka Ezmekly to nije uzrokovalo nikakve simptome, no može dovesti do umora. Obavijestite liječnika ako ste umorni. Liječnik će prije i tijekom liječenja lijekom Ezmekly provjeravati koliko Vam dobro radi srce.

Kožni osip

Kod primjene lijeka Ezmekly često se javljaju kožni osipi, koji mogu postati teški. Obavijestite liječnika ako primijetite kožni osip, koji se može javiti u obliku kvržica ili promjena nalik aknama (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Liječnik Vam može dati upute za ublažavanje osipa, uključujući terapiju (npr. kremu).

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka Ezmekly u trudnoći. Odmah obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom. Pogledajte odlomak „Trudnoća, dojenje i plodnost” u nastavku.

Djeca mlađa od 2 godine

Ezmekly se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ezmekly

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove, dok uzimate Ezmekly.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne preporučuje se primjena lijeka Ezmekly u trudnoći jer on može naškoditi nerođenom djetetu.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam možda reći da napravite test na trudnoću prije početka liječenja.

Vi ili Vaša partnerica ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (kontrole začeca). Pogledajte odlomak „Kontracepcija - informacije za žene i muškarce” u nastavku.

Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Kontracepcija – informacije za žene i muškarce

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Ako ste muškarac čija bi partnerica mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Nije poznato smanjuje li Ezmekly učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša partnerica uzimate hormonske kontraceptive jer će Vam liječnik možda preporučiti dodatnu metodu kontracepcije (npr. prezervative).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Ezmekly u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčce. Nemojte dojit dok uzimate Ezmekly i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze tog lijeka.

Plodnost (sposobnost začeca)

Ezmekly može smanjiti plodnost muškaraca i žena. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ezmekly može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, uključujući umor (iscrpljenost ili slabost) i zamagljen vid (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima ako ste umorni ili ako imate tegoba s vidom (poput zamagljenog vida).

Ezmekly sadrži natrij

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži manje od 23 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ezmekly

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Liječnik će izračunati točnu dozu za Vas (ili Vaše dijete) na temelju Vaše (ili djetetove) visine i težine. Maksimalna preporučena doza iznosi 8 mg na dan (4 mg svakih 12 sati). Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Ezmekly trebate uzeti.

Kako uzimati lijek

- Ezmekly se uzima kroz usta dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati. Trebate ga uzimati svaki dan tijekom 21 dana, a zatim napraviti pauzu od 7 dana. To 28-dnevno razdoblje čini jedan ciklus liječenja.
- Ezmekly možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Ovaj lijek možete nastaviti uzimati u ciklusima sve dok Vam se bolest ne pogorša ili dok nuspojave ne postanu neprihvatljive. Ako se razviju nuspojave, liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Tablete za oralnu suspenziju možete:

- 1) progutati cijele s pitkom vodom. Nemojte lomiti tablete.

ILI

- 2) otopiti u pitkoj vodi. Za otapanje tableta pridržavajte se sljedećih uputa:

- a) Za pripremu i primjenu lijeka možete upotrijebiti dozirnu čašicu (a po potrebi i štrcaljku volumena 10 ml), koju ste dobili od liječnika ili ljekarnika.
- b) Otopite propisani broj tableta za oralnu suspenziju u maloj količini pitke vode (približno 5 – 10 ml) u dozirnoj čašici.
- c) Nježno je vrtite dok ne nestanu sve grudice. Pazite da ne prolijete lijek. Lijek će biti bijel i mutan.
- d) Primijenite pripremljeni lijek kroz usta. Druga je mogućnost da ga primijenite štrcaljkom kojom ćete lijek izvući iz dozirne čašice.
- e) Nakon što progutate suspenziju, u dozirnoj čašici ili štrcaljki može preostati nešto lijeka, a te je ostatke teško vidjeti.
- f) Isperite čašicu ili štrcaljku dodatnom malom količinom pitke vode (približno 5 – 10 ml), koju također trebate popiti.
- g) Za otapanje tablete za oralnu suspenziju smije se koristiti isključivo voda.

ILI

- 3) primijeniti cjevčicom (sondom) za hranjenje

- a) Uvijek razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene suspenzije lijeka Ezmekly sonom za hranjenje. Liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik trebaju Vam pokazati kako primijeniti suspenziju lijeka Ezmekly kroz sondu za hranjenje.
- b) Suspenzija lijeka Ezmekly može se primijeniti nazogastričnom (NG) ili želučanom (G) sonom veličine najmanje 8 FR.
- c) Koristite isključivo sonde načinjene od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliuretana (PUR).

- d) Možda će Vam trebati ENFIT nastavak za pričvršćivanje štrcaljke na sondu.
- e) Za pravilno otapanje tablete pridržavajte se prethodno navedenih uputa.
- f) Nakon što tabletu otopite u 5 – 10 ml vode, izvucite oralnu suspenziju iz dozirne čašice u štrcaljku.
- g) Polako istiskujte suspenziju u sondu za hranjenje držeći pritom štrcaljku u vodoravnom položaju.
- h) Isperite čašicu s još 5 – 10 ml vode, a zatim i njih uvucite u štrcaljku te polako istisnite u sondu za hranjenje.
- i) Isperite sondu za hranjenje u skladu s uputama proizvođača neposredno prije i nakon primjene suspenzije lijeka Ezmekly.

Ako Vi (ili Vaše dijete) povratite nakon uzimanja lijeka Ezmekly

Ako povratite u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Ezmekly, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako Vi (ili Vaše dijete) uzmete više lijeka Ezmekly nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Ezmekly nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako Vi (ili Vaše dijete) zaboravite uzeti Ezmekly

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Ezmekly, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako Vi (ili Vaše dijete) prestanete uzimati Ezmekly

Nemojte prestati uzimati Ezmekly, osim ako Vam to ne kaže liječnik, jer bi se Vaše stanje moglo pogoršati.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu. Liječnik će Vam možda privremeno prekinuti liječenje lijekom Ezmekly dok se simptomi ne ublaže i/ili smanjiti dozu lijeka koju uzimate (pogledajte odlomak „Kako uzimati lijek” u dijelu 3.).

Ozbiljne nuspojave

Očne tegobe (česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Ezmekly može uzrokovati očne tegobe u odraslih i djece. Neke od tih tegoba mogu dovesti do začepljenja vene koja oko opskrbljuje krvlju (okluzija mrežnične vene) ili odvajanja različitih slojeva oka (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice). Odmah obavijestite liječnika ako primijetite zamagljen vid ili bilo koju drugu promjenu vida tijekom liječenja. Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati ovaj lijek ili će Vas uputiti liječniku specijalistu ako se jave simptomi koji uključuju:

- zamagljen vid
- druge promjene vida (primjerice oslabljen vid, mrljice u boji u vidnom polju)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Odrasli

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kožni osip koji uključuje ravna područja promijenjene boje ili izdignute kvržice nalik aknama (akneiformni dermatitis)

- proljev
- povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- mučnina
- povraćanje
- bol u mišićima ili kostima
- umor, slabost ili nedostatak energije
- bol u trbuhu (abdomenu)
- zatvor
- osip
- glavobolja
- povišene razine jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- smanjenje količine krvi koju srce pumpa (smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke)
- suha koža
- svrbež
- opadanje ili stanjivanje kose (alopecija)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- snižene razine neutrofila i leukocita u krvi (vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija)
- ranice u ustima (stomatitis)
- suha usta
- infekcija područja oko noktiju (paronihija)
- kožni osip praćen suhoćom ili svrbežom (ekcem)
- promjene boje kose
- promjene teksture kose

Djeca

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- proljev
- kožni osip koji uključuje ravna područja promijenjene boje ili izdignute kvržice nalik aknama (akneiformni dermatitis)
- bol u mišićima ili kostima
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- povraćanje
- smanjenje količine krvi koju srce pumpa (smanjena ejekcijska frakcija)
- glavobolja
- osip
- infekcija područja oko noktiju (paronihija)
- snižene razine neutrofila i leukocita u krvi (vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija)
- ranice u ustima (stomatitis)
- povišene razine jetrenih enzima vidljive u nalazima krvnih pretraga
- suha koža
- opadanje ili stanjivanje kose (alopecija)
- kožni osip praćen suhoćom ili svrbežom (ekcem)
- svrbež
- promjene boje kose
- umor, slabost ili nedostatak energije

- zatvor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- promjene teksture kose
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ezmekly

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Nakon otapanja tablete(a) u vodi suspenzija je stabilna do 6 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ezmekly sadrži

Djelatna tvar je mirdametinib.

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg mirdametiniba.

Drugi sastojci su:

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468) (pogledajte odlomak „Ezmekly sadrži natrij” u dijelu 2.)
sukraloza (E955)
magnezijev stearat (E572)

Aroma grožđa:

dehidriran glukozni sirup
prirodna aroma
modificirani kukuruzni škrob (E1422)
triacetin (E1518)

Kako Ezmekly izgleda i sadržaj pakiranja

Ovalne, bijele do bjelkaste tablete za oralnu suspenziju veličine približno 6 mm × 9 mm, s utisnutom oznakom „S” na jednoj strani.

Ezmekly dolazi u plastičnim bočicama, sa zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom aluminijskom folijom. Bočice sadrže pamučnu vatu.

Ezmekly 1 mg tablete za oralnu suspenziju dolaze u kutiji koja sadrži jednu bočicu s 42 ili 84 tablete za oralnu suspenziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place

Dublin 2, D02 P283

Irska

Tel: +49 800 428 3289

Proizvođač

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.