

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Ezmekly 1 mg kemény kapszula

Ezmekly 2 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ezmekly 1 mg kemény kapszula

1 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ezmekly 2 mg kemény kapszula

2 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Ezmekly 1 mg kemény kapszula

A „3” méretű (kb. 16 mm × 6 mm) kapszula halványzöld, átlátszatlan alsó és felső részből áll, a felső részen fehér tintával nyomtatott "MIR 1 mg" felirattal.

Ezmekly 2 mg kemény kapszula

Az „1” méretű (kb. 19 mm × 7 mm) kapszula fehér, átlátszatlan alsó és kékeszöld, átlátszatlan felső részből áll, a felső részen fehér tintával nyomtatott "MIR 2 mg" felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ezmekly 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő 2 éves gyermekek és serdülők valamint felnőttek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésére javallott monoterápiában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Ezmekly-kezelést NF1-hez társuló daganatokban szenvedő betegek diagnózisában és kezelésében jártas szakorvosnak kell megkezdnie.

Adagolás

Az Ezmekly ajánlott dózisa 2 mg/m² testfelszín (body surface area, BSA), naponta kétszer (körülbelül 12 óránként) minden 28 napos ciklus első 21 napján. A maximális dózis naponta kétszer 4 mg (lásd az 1. táblázatot).

2 és <6 éves kor közötti gyermekek és az egész kapszulát lenyelni nem képes betegek számára az Ezmekly 1 mg-os diszpergálódó tabletta formájában is elérhető, amely vízben diszpergálható. 0,40 m²-nél kisebb BSA-val rendelkező betegek ajánlott dózisát még nem állapították meg.

1. táblázat: Ajánlott dózis a testfelszín alapján

Testfelszín (BSA)	Ajánlott dózis
0,40–0,69 m ²	1 mg naponta kétszer
0,70–1,04 m ²	2 mg naponta kétszer
1,05–1,49 m ²	3 mg naponta kétszer
≥ 1,50 m ²	4 mg naponta kétszer

A kezelés időtartama

Az Ezmeklyvel való kezelést a PN progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Kimaradt dózis

Ha kimaradt az Ezmekly egy dózisa, plusz dózist nem szabad bevenni. A betegnek a következő tervezett dózissal kell folytatnia.

Hányás

Ha az Ezmekly beadása után hányás jelentkezne, további dózist nem szabad bevenni. A betegnek a következő tervezett dózissal kell folytatnia. A hányást klinikailag indokolt esetben kezelni kell, beleértve a hányingercsillapítók alkalmazását.

Dózismódosítások

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükséges lehet az Ezmekly megszakítása és/vagy a dózis csökkentése vagy a kezelés végleges abbahagyása (lásd a 4.4. és 4.8. pontot). Az ajánlott dóziscsökkentések a 2. táblázatban láthatóak. Az Ezmeklyt egy dóziscsökkentés után sem toleráló betegeknél a kezelés végleges leállítása javasolt.

2. táblázat: Javasolt dóziscsökkentések

Testfelszín (BSA)	Csökkentett dózis	
	Reggel	Este
0,40–0,69 m ²	1 mg naponta egyszer	
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

A betegek kezelését a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások függvényében a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: Ajánlott dózismódosítások mellékhatások esetén

A mellékhatás súlyossága ^a	Az Ezmekly dózisának ajánlott módosítása
Szemészeti toxicitás (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
≤2. fokozat	A kezelés folytatása javasolt. A javulásig 2-4 hetente szemészeti vizsgálatot kell végezni.
≥3. fokozat	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Ha a gyógyulás ≤14 napon belül bekövetkezik, csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot). Ha a gyógyulás a >14 nap alatt következik be, megfontolandó a kezelés abbahagyása.
Tünetmentes retinális pigmenthám-leválás (Asymptomatic retinal pigment epithelium detachment, RPED)	A kezelés folytatása javasolt. Szemészeti vizsgálatot 3 hetente kell végezni a tünetek megszűnéséig.
Tünetekkel járó RPED	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Retinavéna elzáródás (Retinal vein occlusion, RVO)	A kezelés végleges leállítása javasolt.
Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (Left ventricular ejection fraction, LVEF) (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez képest 20%-nál kisebb abszolút csökkenése, ami meghaladja a normális érték alsó határát	A kezelés folytatása javasolt.
Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez 10%-os vagy annál nagyobb abszolút csökkenése, ami nem éri el a normális érték alsó határát.	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Az LVEF 20%-os vagy annál nagyobb abszolút csökkenése esetén a kiindulási értékhez képest.	A kezelés végleges leállítása javasolt.
Bőrtoxicitás (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
1. vagy 2. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés folytatása javasolt.
Nem tolerálható 2. vagy 3. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
3. vagy 4. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Egyéb mellékhatások (lásd a 4.8. pontot)	
Nem tolerálható, 2. vagy 3. fokozatú	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
4. fokozatú	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot). Megfontolandó a kezelés leállítása.

^a A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos eseményekre vonatkozó közös terminológiai kritériumainak (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 5.0 verziója

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében korlátozottak a klinikai adatok (lásd az 5.1. pontot).

Vesekárosodás

Enyhe vagy mérsékelt fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs szükség a dózis módosítására. Az Ezmekly-t nem vizsgálták súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{CrCL} \geq 15 - < 30 \text{ ml/perc}$) vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél, ezért nem adható az adagolásra vonatkozó ajánlás (lásd az 5.2 pontot).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint: legfeljebb $1,5 \times \text{ULN}$ vagy összbilirubinszint: $\leq \text{ULN}$ és $\text{GOT} > \text{ULN}$) a populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs szükség a dózis módosítására. Az Ezmeklyt nem vizsgálták közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért nem adható az adagolásra vonatkozó ajánlás (lásd az 5.2 pontot).

Gyermekek és serdülők

Az Ezmekly biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ezmekly szájon át történő alkalmazásra szolgál.

A kapszulák étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők (lásd az 5.2. pontot).

Az Ezmekly kapszulákat egészben, ivóvízzel kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad összerágni, összetörni vagy felnyitni, hogy a teljes dózist be lehessen adni.

2 és <6 éves kor közötti gyermekek és az egész kapszulát lenyelni nem képes betegek számára az Ezmekly 1 mg-os diszpergálódó tabletta formájában is kapható, amely vízben diszpergálható. Az alkalmazás módját lásd az Ezmekly diszpergálódó tabletta alkalmazási előírásában.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szemészeti toxicitás

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy jelezzenek bármilyen újonnan fellépő látászavart. Ezmekly kezelésben részesülő felnőtt betegeknél a klinikai vizsgálatokban RVO-ról (retinavéna elzáródás) és RPED-ről (retinális pigmenthám-leválás) számoltak be (lásd a 4.8. pontot).

Gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél a kezelés megkezdése előtt, a kezelés során rendszeres időközönként, valamint bármikor, amikor a beteg újonnan jelentkező vagy súlyosbodó látásváltozásról – például homályos látásról – számol be, átfogó szemészeti vizsgálat elvégzése szükséges. Szemészeti mellékhatások esetén a mirdametinib-terápiát meg kell szakítani, majd a mellékhatás súlyosságától függően csökkenteni kell a dózist, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha RVO-t diagnosztizálnak, a mirdametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha tüneteket okozó RPED-t diagnosztizálnak, a mirdametinib-kezelést meg kell szakítani a rendeződésig, és a kezelés folytatásakor csökkenteni kell a dózist. A csökkent látásélesség nélküli RPED-del diagnosztizált betegeknél a kezelés folytatható, de a szemészeti vizsgálatot 3 hetente el kell végezni a rendeződésig (lásd a 4.2. pontot).

Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)

Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez képest $\geq 10\%$ -os csökkenése a felnőtt betegek 16%-ánál és a gyermekek 27%-ánál fordult elő a ReNeu vizsgálatban. A klinikai vizsgálatokban a felnőtt vagy gyermekgyógyászati betegeknél előforduló LVEF-csökkenés minden esetben tünetmentes volt (lásd a 4.8. pontot).

Nem vizsgálták azokat a betegeket, akiknek anamnézisében szerepelt csökkent LVEF vagy a kiindulási ejekciós frakciójuk az intézményi alsó normális határérték (lower limit of normal, LLN) alatt volt. Az LVEF-et a kezelés megkezdése előtt a kiindulási érték megállapítása érdekében echokardiográfiával kell vizsgálni, melyet az első évben 3 havonta, ezt követően pedig klinikailag indokolt esetben meg kell ismételni. A kezelés megkezdése előtt a betegeknek az adott intézményben alkalmazott LLN feletti ejekciós frakcióval kell rendelkezniük.

A csökkent LVEF kezelhető a kezelés megszakításával, a dózis csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával (lásd a 4.2. pontot).

Bőrtoxicitás

A ReNeu vizsgálatban a bőrt érintő mellékhatásokról, köztük kiütésekről (akneiform dermatitisz és nem akneiform kiütések), bőrszárazságról, viszketésről, ekcémáról és a haját érintő változásokról számoltak be (lásd a 4.8. pontot).

A betegeknek kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen bőrreakciót tapasztalnak. A bőrt érintő toxicitás első jeleinél meg kell kezdeni a szupportív ellátást, pl. bőrpuhító krémek használatát. A mellékhatás súlyosságától függően a mirdametininib-terápiát meg kell szakítani, a dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd a 4.2. pontot).

Karcinogenitási kockázat

A klinikai expozíciós tartományban nem lehetett kizárni a lehetséges humán karcinogenitási kockázatot (lásd az 5.3. pontot).

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A mirdametininib alkalmazása nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nők esetében (lásd a 4.5. és 4.6. pontot). A (fogamzóképes) férfi és nő betegek számára is hatékony fogamzásgátlást kell javasolni.

Ismert hatású segédanyagok

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd az 5.2. pontot).

Más gyógyszerek hatása a mirdametininib farmakokinetikájára

In vitro vizsgálatok során kimutatták, hogy a mirdametininib több uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) és karboxil-észteráz (CES) enzim által metabolizálódik. Nem végeztek ezen enzimek erős induktorának és inhibitorának hatását vizsgáló klinikai vizsgálatokat. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a mirdametininibet olyan gyógyszerkészítményekkel egyidejűleg alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy ezen enzimek induktora vagy inhibitora: ilyen például a probenecid, a diklofenák (UGT-gátlók) és a rifampicin (UGT-induktor) (lásd az 5.2. pontot).

A mirdametininib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Hormonális fogamzásgátlók

Nem vizsgálták a mirdametininib hatását a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók expozíciójára. Ezért szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nők esetében kiegészítő barrier módszer alkalmazása javasolt (lásd a 4.6. pontot).

A gyomorsavcsökkentő szerek hatása a mirdametininibre

A mirdametininib protonpumpa-gátlókkal, savlekötőkkel vagy H₂-receptor-antagonistákkal való kombinációja várhatóan nem lesz klinikailag jelentős, mivel a mirdametininib nem mutat pH-függő oldódást. Az Ezmekly alkalmazható egyidejűleg a gyomor pH-ját befolyásoló szerekkel (azaz H₂-receptor-antagonistákkal és protonpumpa-gátlókkal).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy az Ezmekly magzati károsodást okozhat, és hogy az Ezmekly szedése alatt kerüljék a teherbeesést. Fogamzóképes nők esetében javasolt a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet végezni. A (fogamzóképes) nő és férfi betegek figyelmét egyaránt fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt, valamint az utolsó dózist követő 6, illetve 3 hónapon át hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak. Nem vizsgálták a mirdametininib hatását a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók expozíciójára, ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nők számára javasolt a barrier módszer alkalmazása.

Terhesség

A mirdametininib terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak ki (lásd az 5.3. pontot). Az Ezmekly nem alkalmazható terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél. Ha az Ezmekly-t szedő női beteg vagy egy férfi beteg női partnere teherbe esik, tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a mirdametininib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott gyermeket érintő kockázat, ezért a szoptatást az Ezmekly-kezelés alatt abba kell hagyni, és az utolsó dózist követő 1 hétig nem szabad folytatni.

Termékenység

Az állatokkal végzett vizsgálatok alapján az Ezmekly károsíthatja a termékenységet a fogamzóképes hímek és nőtények esetében. A hím és nőtény reproduktív szervekre gyakorolt hatások reverzibilitása állatoknál nem ismert (lásd az 5.3. pontot). A mirdametininib emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. A potenciális humán kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ezmekly közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mirdametininib-kezelés során fáradtságról és homályos látásról számoltak be (lásd a 4.8. pontot). Azoknak a betegeknek, akiknél ezek a tünetek jelentkeznek, körültekintően kell eljárniuk járművezetés vagy gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőtt NF1 betegek körében a leggyakoribb, bármilyen fokozatú mellékhatások a következők voltak: akneiform dermatitisz (83%), hasmenés (55%), hányinger (55%), a vér kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése (47%), izom- és csontrendszeri fájdalom (41%), hányás (37%) és fáradtság (36%). Az 1-nél több felnőtt betegnél a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a következők voltak: akneiform dermatitisz, hasmenés, hányinger, kiütés és hányás. A következő súlyos mellékhatásokról számoltak be: hasi fájdalom (3%), izom- és csontrendszeri fájdalom (1,3%) és retinavéna elzáródás (1,3%).

Az NF1-betegek gyermekgyógyászati csoportjában a leggyakoribb, bármilyen fokozatú mellékhatások a vér kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése (59%), a hasmenés (53%), az akneiform dermatitisz (43%), az izom- és csontrendszeri fájdalom (41%), a hasi fájdalom (40%), a hányás (40%) és a fejfájás (36%) voltak. A következő súlyos mellékhatásról számoltak be: izom- és csontrendszeri fájdalom (1,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mirdametininib biztonságossági profilját 75 felnőtt és 58 gyermekgyógyászati beteg kombinált biztonságossági populációjának értékelését követően határozták meg, akiket naponta kétszer 2 mg/m² dózissal kezeltek minden 28 napos ciklus első 21 napján. Ez a betegcsoport 114 betegből (58 felnőtt, 56 gyermekgyógyászati beteg) állt a ReNeu (a pivotális adatállomány), és 19 betegből (17 felnőtt, 2 gyermekgyógyászati beteg) az NF-106 vizsgálatban.

A felnőttek körében (N = 75) a mirdametininib-kezelés teljes időtartamának mediánja 18,7 hónap volt (tartomány: 0,4–45,6 hónap).

A gyermekgyógyászati csoportban (N = 58, köztük 32 ≥ 2 –11 éves beteg) a mirdametininib-kezelés teljes időtartamának mediánja 21,9 hónap volt (tartomány: 1,6–40,1 hónap).

A 4. táblázat a biztonságossági populációban azonosított mellékhatásokat mutatja be.

A mellékhatásokat a MedDRA szerinti szervrendszeri (MedDRA system organ class, SOC) kategóriái szerint osztályozták. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások preferált kifejezései csökkenő gyakoriság, majd csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

4. táblázat. A biztonságossági populációban jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Felnőtt betegcsoport (N=75)		Gyermekgyógyászati betegcsoport (N=58)	
		Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága	Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Paronychia	Gyakori (3%)	-	Nagyon gyakori (33%)	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori (16%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (36%)	Gyakori (2%)

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Felnőtt betegcsoport (N=75)		Gyermekegyógyászati betegcsoport (N=58)	
		Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága	Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás	Gyakori (9%)	-	Gyakori (7%)	-
	Retinavéna elzáródás	Gyakori (3%)	Gyakori (1%)	-	-
	RPED (retinális pigmenthám-leválás)	Gyakori (1%)	-	-	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori (55%)	-	Nagyon gyakori (53%)	Gyakori (5%)
	Hányinger	Nagyon gyakori (55%)	-	Nagyon gyakori (29%)	-
	Hányás	Nagyon gyakori (37%)	-	Nagyon gyakori (40%)	-
	Hasi fájdalom ^a	Nagyon gyakori (20%)	Gyakori (4%)	Nagyon gyakori (40%)	Gyakori (3%)
	Székrekedés	Nagyon gyakori (19%)	-	Nagyon gyakori (10%)	-
	Szájszárazság	Gyakori (7%)	-	-	-
	Sztomatitisz ^b	Gyakori (5%)	-	Nagyon gyakori (19%)	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Akneiform dermatitisz	Nagyon gyakori (83%)	Gyakori (7%)	Nagyon gyakori (43%)	Gyakori (2%)
	Kiütés ^c	Nagyon gyakori (17%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (33%)	Gyakori (2%)
	Bőrszárazság	Nagyon gyakori (13%)	-	Nagyon gyakori (17%)	-
	Alopecia	Nagyon gyakori (12%)	-	Nagyon gyakori (14%)	-
	Viszketés	Nagyon gyakori (13%)	-	Nagyon gyakori (12%)	-
	Ekcéma	Gyakori (3%)	-	Nagyon gyakori (14%)	-
	A hajszín változásai	Gyakori (1%)	-	Nagyon gyakori (12%)	-

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Felnőtt betegcsoport (N=75)		Gyermekegyógyászati betegcsoport (N=58)	
		Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága	Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága
	Rendellenes hajszerkezet	Gyakori (1%)	-	Gyakori (5%)	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izom- és csontrendszeri fájdalom ^d	Nagyon gyakori (41%)	Gyakori (7%)	Nagyon gyakori (41%)	Gyakori (2%)
Általános rendellenességek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Nagyon gyakori (36%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (12%)	-
	Perifériás ödéma ^e	Nagyon gyakori (12%)	-	Gyakori (5%)	-
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatin-foszfokináz szint a vérben	Nagyon gyakori (47%)	Gyakori (3%)	Nagyon gyakori (59%)	Gyakori (5%)
	Emelkedett GOT-szint	Nagyon gyakori (16%)	-	Gyakori (9%)	-
	Emelkedett alkalikus foszfatáz szint a vérben	Nagyon gyakori (14%)	-	Nagyon gyakori (24%)	-
	Az ejakciós frakció csökkenése	Nagyon gyakori (12%)	-	Nagyon gyakori (26%)	Gyakori (2%)
	A neutrofilszám csökkenése	Gyakori (8%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (30%)	Nagyon gyakori (11%)
	A leukocitaszám csökkenése	Gyakori (7%)	-	Nagyon gyakori (39%)	-
	A GPT-szint emelkedése	Gyakori (7%)	-	Nagyon gyakori (21%)	-

^aA hasi fájdalom magában foglalja a hasi fájdalmat és a felhasi fájdalmat.

^bA sztomatitisz magában foglalja a sztomatitist, szájnyalkahártya-fekélyt és az aftás fekélyt.

^cA kiütés magában foglalja a kiütést, a makulopapulózus kiütést, a pusztulózus kiütést, az eritémás kiütést, a papulózus kiütést, a hámló kiütést, a papulát, a makulózus kiütést és a viszkető kiütést.

^dAz izom- és csontrendszeri fájdalom magában foglalja az izom- és csontrendszeri fájdalmat, a mialgiát, a végtagfájdalmat, a hátfájást, a vázizomrendszeri mellkasi fájdalmat, a nyaki fájdalmat, a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat, az ízületi fájdalmat és a csontfájdalmat.

^eA perifériás ödéma magában foglalja a perifériás ödémát és a perifériás duzzanatot.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szemészeti toxicitás

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 3%-ánál észleltek retinavéna elzáródást (RVO) és a betegek 1,7%-ánál alakult ki 3. fokozatú RVO, ami a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A betegek 1,7%-ánál tünetmentes, 1. fokozatú retina pigmenthám-leválás (RPED) alakult ki, amelyet dózismódosítás nélkül kezeltek. A felnőtt betegek 12%-a számolt be homályos látásról. A szemészeti toxicitás első megjelenéséig eltelt idő mediánja felnőtteknél 147 nap volt. A gyógyulásig eltelt idő mediánja 267 nap volt. E felnőttek körében a betegek 38%-a számolt be a szemészeti toxicitás megszűnéséről, míg 25%-uk szövődeményekkel járó gyógyulásról számolt be.

A gyermekgyógyászati betegek 7%-a számolt be homályos látásról. A homályos látás első megjelenéséig eltelt idő mediánja 161 nap volt a gyermekeknél. A gyógyulás medián ideje 29 nap volt. Valamennyi gyermek esetében megszűnt a homályos látás (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)

A ReNeu vizsgálatban a felnőttek 16%-ánál észleltek tünetmentes LVEF-csökkenést. Ezen betegek közül csak egy betegnél jelentkezett <50%-os LVEF, ami a kezelés abbahagyásához vezetett, melyet követően az érték normalizálódott. A fennmaradó felnőtt betegek közül, akiknél csökkent az LVEF, öt betegnél megszakították az adagolást, egy betegnél pedig csökkentették a dózist. A csökkent LVEF első megjelenéséig eltelt idő mediánja felnőtteknél 70 nap volt. Az LVEF-csökkenés a felnőtt betegek 89%-ánál megszűnt.

A ReNeu vizsgálatban a gyermekgyógyászati betegek 27%-ánál számoltak be tünetmentes LVEF-csökkenést. E betegek közül egy betegnél az LVEF <50%-ra csökkent, amely dózismódosítás nélkül visszatért a normál tartományba. Egy betegnél 3. fokozatú LVEF-csökkenés jelentkezett, amely a dózis módosítása nélkül megszűnt, egy másik betegnél pedig 2. fokozatú LVEF-csökkenés miatt az adagolást megszakították. A fennmaradó 12 betegnél az LVEF csökkenése 2. fokozatú volt, és ezen események egyikével kapcsolatban sem történt semmilyen beavatkozás a vizsgálati kezelést illetően. A csökkent LVEF első megjelenéséig eltelt idő mediánja gyermekeknél 132 nap volt. Az LVEF-csökkenés a gyermekek 67%-ánál megszűnt (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Bőrtoxicitás

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 90%-ánál akneiform dermatitisz és nem akneiform bőrkiütések jelentkeztek. A felnőtt betegek 9, illetve 1,7%-ánál fordult elő 3. fokú akneiform dermatitisz, illetve egyéb kiütések. A kiütések a felnőttek 10%-ánál a kezelés abbahagyását, 10%-ánál pedig a dózis csökkentését eredményezték. Felnőtt betegeknek a kiütések első megjelenéséig eltelt idő mediánja 9 nap volt. A gyógyulásig eltelt idő mediánja 115 nap volt. E felnőtt betegek közül 33 (64%) számolt be a kiütések megszűnéséről, 3 (6%) számolt be szövődeményekkel járó gyógyulásról, és 8 (15%) arról számolt be, hogy a kiütések megszűnőben vannak.

A ReNeu vizsgálatban a gyermekgyógyászati betegek 70%-ánál jelentkezett akneiform dermatitisz és nem akneiform bőrkiütések. 3. fokozatú akneiform dermatitisz, illetve nem akneiform kiütések is 1,8-1,8%-ban fordultak elő. A kiütések a gyermekek 4%-ánál a kezelés abbahagyásához, 4%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezettek. Akneiform dermatitisz nagyobb gyakorisággal fordult elő a 12 és 17 év közötti betegeknek, míg az egyéb kiütések nagyobb gyakorisággal fordultak elő a 2 és 11 év közötti betegeknek. Gyermekek esetében a kiütések első megjelenéséig eltelt idő mediánja 15 nap volt. A gyógyulás medián ideje 155 nap volt. Ezen gyermekgyógyászati betegek közül 27 (69%) számolt be a kiütések megszűnéséről, 3 (8%) pedig arról, hogy kiütéseik gyógyulnak (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Izom- és csontrendszeri fájdalom

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 41%-a és a gyermekgyógyászati betegek 41%-a számolt be izom- és csontrendszeri fájdalomról (beleértve az izom- és csontrendszeri fájdalmat, a mialgiát, a végtagfájdalmat, a hátfájást, a vázizomrendszeri mellkasi fájdalmat, a nyaki fájdalmat, a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat, az ízületi fájdalmat és a csontfájdalmat). Az izom- és csontrendszeri fájdalom kezelésére egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekészítmények között alkalmaztak nem-szteroid

gyulladáscsökkentőket, nem-opioid fájdalomcsillapítókat és a glükokortikoidokat. Az izom- és csontrendszeri fájdalmakat a klinikai javallatnak megfelelően javasolt kezelni.

Emelkedett GOT- és GPT-szint

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 9%-ánál és a gyermekgyógyászati betegek 21%-ánál figyelték meg a GPT-szint emelkedését. A felnőtt betegek 18%-ánál és a gyermekek 9%-ánál észlelték a GOT-szint emelkedését. Minden esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt, 3. fokozatú eseményt nem jelentettek. A GPT- és GOT-szint emelkedése nem vezetett a kezelés leállításához, dóziscsökkentéshez vagy az adagolás megszakításához. A GPT- és GOT-szintjének emelkedését klinikailag indokolt esetben kezelni szükséges.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén nincs specifikus kezelés. Túladagolás esetén a beteget a mellékhatásokra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében szorosan monitorozni kell, és szükség esetén, megfelelő monitorozás mellett, szupportív kezelést kell biztosítani. A dialízis a túladagolás kezelésére hatástalan.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek; Mitogén-aktivált protein-kináz- (MEK) gátlók, ATC-kód: L01EE05

Hatásmechanizmus

A mirdametinib a mitogén-aktivált protein-kináz 1 és 2 enzimek (MEK1/2) szelektív, nem kompetitív inhibitora. A mirdametinib gátolja a MEK-aktivitást és a patkányszarkóma (RAS)-rapidán gyorsuló fibroszarkóma (RAF)-MEK útvonalat. Ezért a MEK-gátlás gátolja azon tumorsejtek proliferációját és túlélését, amelyekben a RAF-MEK-extracelluláris rokon kináz (ERK) útvonal aktiválódik.

Klinikai hatásosság

A mirdametinib hatásosságát 114 betegnél vizsgálták a ReNeu vizsgálatban, ami egy multicentrikus, nyílt, egykaros, 2. fázisú vizsgálat volt, amely ≥ 2 éves, tüneteket és jelentős morbiditást okozó, inoperábilis NF1-PN-ben szenvedő betegek bevonásával zajlott. Az inoperábilis PN-t olyan PN-ként definiálták, amelyet nem lehet teljesen eltávolítani sebészi úton anélkül, hogy a jelentős morbiditás kockázata ne állna fenn a következők miatt: a PN közrefog vagy nagyon közel van létfontosságú képlethez, a PN invazív vagy nagyfokú vaszkularizáltságot mutat. A betegek naponta kétszer 2 mg/m² Ezmeklyt kaptak szájon át minden 28 napos ciklus első 21 napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

Összesen 58 felnőtt beteg kapott Ezmeklyt. A medián életkor 34,5 év volt (18–69 év), 85%-uk volt fehér bőrű, 64%-uk volt nő, és 3,4%-uk 65 évnél idősebb volt. A betegek körülbelül felénél (53%) a vizsgálatba való bekerüléskor már előrehaladott PN állt fenn, 48%-uknak a fej-nyaki részén volt a daganat, és 69%-uknak volt korábbi műtétje. Valamennyi betegnél jelentős morbiditás állt fenn. A leggyakrabban jelentett morbiditások a fájdalom (90%), az eltorzulás vagy jelentős deformitás (52%) és a motoros diszfunkció (40%) voltak.

Összesen 56 gyermekgyógyászati beteg kapott Ezmeklyt; 57%-uk 2–11 éves, 43%-uk pedig 12–17 éves volt. A medián életkor 10,0 év volt (2–17 év); 66%-uk volt fehér bőrű és 54%-uk volt lány. A résztvevők felének (50%) fej-nyaki daganata volt, a legtöbb résztvevőnél a vizsgálatba való bekerüléskor már előrehaladott PN állt fenn (63%), és 36%-uknak volt korábbi műtétje. A betegek többségénél (96%) jelentős morbiditások álltak fenn. A leggyakrabban jelentett morbiditás a fájdalom (70%), az eltorzulás vagy jelentős deformitás (50%) és a motoros diszfunkció (27%) volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a megerősített objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt, amelyet a teljes választ (a célzott PN eltűnése) vagy megerősített részleges választ (a PN térfogatának $\geq 20\%$ -os csökkenése, amelyet a 24 ciklusos kezelési fázis során 2-6 hónapon belül, körülbelül négyciklusonként egymást követő tumorvizsgálatok során megerősítettek) mutató betegek százalékos arányaként határoztak meg. A tumorválasz státuszát vakosított, független központi értékelés (blinded independent central review, BICR) segítségével ítélték meg, körülbelül négy ciklusonként, volumetrikus mágneses rezonancia képalkotáson (MRI) alapuló elemzéssel. Az objektív válaszarányt a REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis) kritériumai szerint értékelték, a 24 ciklusos kezelési fázis során 2-6 hónapon belül két egymást követő részleges vagy teljes válasz BICR általi értékelésével.

A másodlagos hatásossági célkitűzés az volt, hogy meghatározzák a válasz időtartamát azon betegek esetében, akik megerősített objektív választ értek el.

A hatásossági eredmények az 5. táblázatban láthatóak. A válasz kialakulásáig eltelt idő mediánja 7,8 hónap volt (4,0–19,0 hónap) a felnőtt kohorsz esetében és 7,9 hónap (4,1–18,8 hónap) a gyermekgyógyászati kohorsz esetében. A válasz medián időtartamát egyik kohorsz esetében sem érték el.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a ReNeu vizsgálatban

	Felnőtt (N=58)	Gyermekgyógyászati betegek (N=56)
Megerősített objektív válasz aránya REiNS szerint BICR^a n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95%-os CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Megerősített teljes válasz, n (%)	0	0
Megerősített részleges válasz, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
A válasz időtartama		
DoR ≥ 12 hónap ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 hónap ^d	12 (50%)	14 (48%)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; BICR = vakosított, független központi értékelés (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = a válasz időtartama

^aA megerősített objektív válasz a 24 ciklusos kezelési fázis alatt 2-6 hónapon belül két egymást követő részleges vagy teljes válaszként értékelt BICR által megállapított részleges vagy teljes választ jelentett.

^bAzokat a betegeket, akiknél nem volt a kiindulási állapotot követő MRI-értékelés vagy nem volt megerősített objektív válasz, non-responder betegként kezelték.

^cClopper-Pearson megközelítéssel kapott érték.

^dA válasz időtartamát (az adatok lezárása 2024. júniusban volt) a Kaplan-Meier módszerrel értékelték.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert úgynevezett "feltételes jóváhagyási" rendszerben engedélyezték. Ez azt jelenti, hogy további bizonyítékokra várnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban. Az Európai

Gyógyszerügynökség (EMA) legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és a készítményre vonatkozó alkalmazási előírást szükség szerint frissíti.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A mirdametinin farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, NF1-PN betegeknél és előrehaladott daganatos betegeknél vizsgálták.

Felszívódás

Naponta kétszer 2 mg/m² dózisban többszöri szájon át történő adagolást követően az NF1-PN-ben szenvedő felnőtt résztvevőknél a C_{max} és az AUC_{last} mértani átlaga (geomean, geometric % coefficient of variation, CV) 188 (52%) ng/ml, illetve 431 (43%) ng × h/ml volt. Szájon át történő adagolást követően a mirdametinin egyensúlyi állapotú csúcs plazmakoncentrációja (t_{max}) körülbelül egy órával az adagolás után alakult ki.

Étkezés/étel hatása

Egészséges felnőtt alanyoknál egyszeri 20 mg-os dózisban a mirdametinin magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezéssel történő együttes alkalmazása 43%-kal alacsonyabb C_{max} értéket eredményezett, míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) nem változott jelentősen (az AUC_{inf} 7%-kal csökkent). A maximális koncentráció elérésének ideje (t_{max}) körülbelül 3 órával később. A C_{max} értékre gyakorolt hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak, mivel az általános expozícióra nincs hatása.

Eloszlás

Egyszeri 4 mg [¹⁴C] mirdametinin szájon át bevett dózisát követően egészséges alanyoknál a mirdametinin átlagos látszólagos eloszlási térfogata 255 l volt. A humán plazmafehérjékhez való kötődés >99%-os. A mirdametinin elsősorban a humán szérumalbuminhoz kötődik (>99%). Az α1-savas glikoproteinhez (AAG) való kötődés 17,2% és 54,3% között mozgott. A mirdametinin vér/plazma aránya 0,61.

Biotranszformáció

A mirdametinin nagymértékben metabolizálódik glükuronidáció, hidrolízis és oxidáció útján az uridin-difoszfát-glükuronsav-transzferáz (UGT) és a karboxil-észteráz (CES) enzimeken keresztül, ami M22 (egy másodlagos O-glükuronid-metabolit), illetve M15 (egy karbonsav-metabolit) keletkezését eredményezi. Kevesebb mint 10% választódik ki változatlan formában.

Kölcsönhatások

A mirdametinin hatása a CYP450 enzimekre

In vitro a mirdametinin, az M15 és az M22 nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, illetve CYP3A4 enzimeket. A mirdametinin és az M22 nem gátolja a CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket. Az M15 *in vitro* gátolja a CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket, azonban klinikailag releváns koncentrációkban alacsony a gátlási potenciál. *In vitro* a mirdametinin nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 enzimeket. A mirdametinin *in vitro* indukálja a CYP3A4-et, azonban klinikailag releváns koncentrációkban alacsony a CYP3A4 indukciójának lehetősége.

A mirdametinin hatása az UDP glükuronozil-transzferázra (UGT)

In vitro a mirdametinin nem gátolja az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, illetve UGT2B15 izoformákat klinikailag releváns koncentrációk mellett. *In vitro*, az M15 nem gátolja az UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15, illetve UGT2B17 izoformákat. Az M15 *in vitro* az UGT1A1, UGT1A9 és UGT2B7 inhibitora, azonban klinikailag releváns koncentrációban alacsony a gátlási potenciál.

A mirdametininib hatása a gyógyszer-transzporterekre

In vitro a mirdametininib és az M15 nem gátolja az emlőrák rezisztenciafehérjét (breast cancer resistance protein, BCRP), a P-glikoproteint (P-gp), az OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vagy MATE2K transzportereket.

In vitro az M22 nem gátolja a P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, illetve MATE2K transzportereket. *In vitro* vizsgálatok alapján az M22 gátolja a BCRP, OATP1B1, illetve OATP2B1 transzportereket, ennek a klinikai jelentősége azonban nem állapítható meg az M22 maximális plazmakoncentrációjával és fehérjekötődésével kapcsolatos bizonytalanságok miatt. *In vitro* vizsgálatok alapján a mirdametininib a BCRP és a P-gp transzporterek szubsztrátja, az M15 pedig a BCRP szubsztrátja, de ezek klinikailag valószínűleg nem relevánsak.

Elimináció

Egészséges felnőtt alanyoknál 4 mg radioaktívan jelölt mirdametininib egyszeri dózisát követően a dózis 68%-a a vizeletben (0,7% változatlanul), míg 27%-a a székletben (8,7% változatlanul a vizeletben és a székletben) volt megtalálható. Az átlagos terminális felezési idő 28 óra. A látszólagos szisztémás clearance (CL/F) 6,34 L/h.

Linearitás

A C_{max} és AUC_{tau} által mért mirdametininib-expozíció általában arányosan emelkedett a napi egyszer vagy kétszer 1 mg dózistól a napi kétszer 30 mg dóziséig. Populációs farmakokinetikai elemzésekkel igazolták a dózis és az expozíció közötti lineáris kapcsolatot az 1 mg és napi kétszer 20 mg mirdametininib dózisok közötti dózistartományban. Az átlagos felhalmozódási arány 1,1 és 1,9 között mozgott az 1 és 30 mg közötti dózisszinteken.

NF1-PN-ben szenvedő betegeknél az egyensúlyi állapotú koncentrációk átlagosan körülbelül 6 nappal az ismételt beadást követően alakulnak ki.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (2–86 év), a nem és a faji hovatartozás (72% fehér, 11% fekete vagy afroamerikai és 12% ázsiai) nem befolyásolja jelentősen a mirdametininib farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel formális farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek. Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok.

A mirdametininib klinikai vizsgálataiban olyan betegek vettek részt, akiknél a kreatinin-clearance enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásra utalt. A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei arra utalnak, hogy a veseműködés enyhe vagy közepes fokú károsodása (a kreatinin-clearance alapján becsülve) nem befolyásolja a mirdametininib expozíciót.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat. Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai elemzése nem mutatnak jelentős hatást az expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek farmakokinetikai profilja hasonló a felnőttekéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Genotoxicitás/Karcinogenitás

A mirdametininib nem volt genotoxikus a bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban vagy az *in vitro* humán limfocita kromoszóma-aberráció vizsgálatban, de a patkányokkal végzett *in vivo* mikronukleusz vizsgálat és az *in vivo* kromoszóma-aberráció vizsgálat eredménye nem volt egyértelmű. A klinikai expozíciós tartományban nem lehetett kizárni a humán genotoxicitási kockázatot.

A mirdametininib nem mutatott karcinogenitást transzgenikus egereknél 5 mg/ttkg/nap dózisban (a humán expozíció háromszorosa). Mivel a humán genotoxicitási kockázatot nem lehetett kizárni klinikai expozíció mellett, és a patkányokkal végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálatot klinikai expozíció alatti expozícióval végezték, a karcinogenitási kockázatot nem lehetett kizárni.

Ismételt dózistoxicitás

Patkányokkal és kutyákkal végzett, 3 hónapig tartó, szájon át történő, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a MEK-gátlás okozta elsődleges toxicitások a bőrön és a gyomor- és bélrendszerben jelentkeztek, a humán expozíció alatti dózisok mellett. A humán expozíciót megközelítő mirdametininib-expozícióval végzett 3 hónapos patkányvizsgálatban a combcsont-epifízis növekedési lemezének diszpláziája, a hosszú csontok metafízisében a csontvelő hipocellularitása és a hosszú csontok metafízisében a csonttrabekulák megvastagodása jelentkezett. A hím patkányok érzékenyebbek voltak ezekre a hatásokra. Más fajoknál (kutyáknál, majmoknál vagy egereknél) ezek a csontokra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Az epifízis növekedési lemezében a diszplázia visszafordíthatóságát nem vizsgálták. Patkányokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során a humán expozíciót el nem érő dózisok mellett szisztémás mineralizációt és szerkezeti eltéréseket (szaruhártya-homályokat és a szaruhártya-hám atrófiáját vagy elvékonyodását) figyeltek meg.

A klinikai expozícióhoz hasonló expozíció esetén a májenzimek emelkedését (patkányoknál) és a májsejtek elhalását (patkányoknál, egereknél és kutyáknál) figyelték meg. Egy közös makákó majmokkal végzett kéthetes vizsgálatban epehólyagot érintő toxicitást figyeltek meg a humán expozíció >2,5-szeresénél.

A 3 hónapos vizsgálatban kutyáknál a humán expozíció kb. 1,5-szeresének megfelelő expozíció mellett megfigyeltek központi idegrendszert érintő hatásokat; ezek a hatások, beleértve az egyensúlyzavarokat és a remegést, reverzibilisek voltak, és nem volt mikroszkópos korreláció.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Hím és nőstény patkányok termékenységi vizsgálatában a mirdametininib legfeljebb 1,0 mg/ttkg/nap dózisban (ami az AUC alapján az ajánlott dózisban mért humán expozícióval megközelítőleg egyenértékű) nem befolyásolta a párzási teljesítményt vagy a termékenységet egyik nemnél sem. Egy patkányokkal végzett 3 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban a mirdametininib $\geq 0,3$ mg/ttkg/nap dózisa mellett (a humán expozíció 0,5-szerese) a petefészek tömegének csökkenését, a tüszőciszták számának a sárgatestek számának csökkenésével kísért növekedését, valamint 1 mg/ttkg/nap dózisa mellett (a humán expozíció 2,1-szerese) a herék hipocellularitását és a mellékherék tömegének csökkenését észlelték.

Vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett előzetes embrió- és magzati fejlődési toxicitási vizsgálatokban a mirdametininib orális adagolása a posztimplantációs veszteséget (korai és késői reszorpciót) és csökkent magzati testtömeget okozott az ajánlott dózisú humán expozíció alatti

expozícióknál. Az előzetes patkányvizsgálat során egyetlen magzatnál a végtagok rendellenességei jelentkeztek az ajánlott humán dózisonál 3,6-szor nagyobb dózis mellett. A mirdametininib esetében nem végeztek végleges embrió- és magzati fejlődési, valamint születés előtti és utáni fejlődési vizsgálatokat.

Fototoxicitás

A mirdametininib klinikai expozíciónál lényegesen magasabb koncentrációja mellett nem volt egyértelmű eredménye egy *in vitro* egér fibroblaszt fototoxiciási vizsgálatnak, és nem maradt meg patkányok bőrén vagy szemében, ami azt jelzi, hogy a mirdametininibet szedő betegeknél alacsony a fototoxiciás kockázata.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E572)

Kapszulahéj

zselatin (E441)
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
brilliantkék (E133)

Jelölőfesték

kálium-hidroxid (E525)
propilénglikol (E1520)
tisztított víz
sellakmáz (E904)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

42 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos, alumínium zárófóliás indukciós zárással.

Az 1 mg-os kemény kapszulák egy 42 darab kapszulát tartalmazó tartályban vannak kiszerelve, egy dobozban egy tartály található.

A 2 mg-os kemény kapszulák egy 42 vagy 84 darab kapszulát tartalmazó tartályban vannak kiszerelve, egy dobozban egy tartály található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amszterdam
Holland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg mirdametinibet tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta

Ovális, fehér vagy törtfehér diszpergálódó tabletta (kb. 6 mm × 9 mm), egyik oldalán "S" dombornyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ezmekly 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő 2 éves gyermekek és serdülők valamint felnőttek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelésére javallott monoterápiában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Ezmekly-kezelést NF1-hez társuló daganatokban szenvedő betegek diagnózisában és kezelésében jártas szakorvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az Ezmekly ajánlott dózisa 2 mg/m² testfelszín (body surface area, BSA), naponta kétszer (körülbelül 12 óránként) minden 28 napos ciklus első 21 napján. A maximális dózis naponta kétszer 4 mg (lásd az 1. táblázatot).

Az Ezmekly kemény kapszula formájában is elérhető. Diszpergálódó tabletták alkalmazása ajánlott 2 és <6 éves kor közötti gyermekeknél, valamint olyan felnőtteknél, akik nem képesek a kapszulákat egészben lenyelni. 0,40 m²-nél kisebb BSA-val rendelkező betegek ajánlott dózisát még nem állapították meg.

1. táblázat: Ajánlott dózis a testfelszín alapján

Testfelszín (BSA)	Ajánlott dózis
0,40–0,69 m ²	1 mg naponta kétszer
0,70–1,04 m ²	2 mg naponta kétszer
1,05–1,49 m ²	3 mg naponta kétszer
≥ 1,50 m ²	4 mg naponta kétszer

A kezelés időtartama

Az Ezmeklyvel való kezelést a PN progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Kimaradt dózis

Ha kimaradt az Ezmekly egy dózisa, plusz dózist nem szabad bevenni. A betegnek a következő tervezett dózissal kell folytatnia.

Hányás

Ha az Ezmekly beadása után hányás jelentkezne, további dózist nem szabad bevenni. A betegnek a következő tervezett dózissal kell folytatnia. A hányást klinikailag indokolt esetben kezelni kell, beleértve a hányingerCsillapítók alkalmazását.

Dózismódosítások

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükséges lehet az Ezmekly megszakítása és/vagy a dózis csökkentése vagy a kezelés végleges abbahagyása (lásd a 4.4. és 4.8. pontot). Az ajánlott dóziscsökkentések a 2. táblázatban láthatóak. Az Ezmeklyt egy dóziscsökkentés után sem toleráló betegeknél a kezelés végleges leállítása javasolt.

2. táblázat: Javasolt dóziscsökkentések

Testfelszín (BSA)	Csökkentett dózis	
	Reggel	Este
0,40–0,69 m ²	1 mg naponta egyszer	
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

A betegek kezelését a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások függvényében a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: Ajánlott dózismódosítások mellékhatások esetén

A mellékhatás súlyossága ^a	Az Ezmekly dózisának ajánlott módosítása
Szemészeti toxicitás (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
≤2. fokozat	A kezelés folytatása javasolt. A javulásig 2-4 hetente szemészeti vizsgálatot kell végezni.
≥3. fokozat	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Ha a gyógyulás ≤14 napon belül bekövetkezik, csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot). Ha a gyógyulás a >14 nap alatt következik be, megfontolandó a kezelés abbahagyása.
Bármilyen fokozatú tünetmentes retinális pigmenthám-leválás (Asymptomatic retinal pigment epithelium detachment, RPED)	A kezelés folytatása javasolt. Szemészeti vizsgálatot 3 hetente kell végezni a tünetek megszűnéséig.
Tünetekkel járó RPED	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Retinavéna elzáródás (Retinal vein occlusion, RVO)	A kezelés végleges leállítása javasolt.
Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (Left ventricular ejection fraction, LVEF) (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
Az LVEF tünetmentes, 20%-nál kisebb abszolút csökkenése, ami meghaladja a normális érték alsó határát	A kezelés folytatása javasolt.
Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez 10%-os vagy annál nagyobb abszolút csökkenése, ami nem éri el a normális érték alsó határát.	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Az LVEF 20%-os vagy annál nagyobb abszolút csökkenése esetén a kiindulási értékhez képest.	A kezelés végleges leállítása javasolt.
Bőrtoxicitás (lásd a 4.4. és 4.8. pontot)	
1. vagy 2. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés folytatása javasolt.
Nem tolerálható 2. vagy 3. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
3. vagy 4. fokozatú akneiform dermatitisz vagy nem akneiform kiütés	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
Egyéb mellékhatások (lásd a 4.8. pontot)	
Nem tolerálható, 2. vagy 3. fokozatú	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot).
4. fokozatú	A kezelés megszakítása javasolt a szövődmény javulásáig. Csökkentett dózissal történő folytatás javasolt (lásd a 2. táblázatot). Megfontolandó a kezelés leállítása.

^a A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos eseményekre vonatkozó közös terminológiai kritériumainak (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 5.0 verziója

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében korlátozottak a klinikai adatok (lásd az 5.1. pontot).

Vesekárosodás

Enyhe vagy mérsékelt fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs szükség a dózis módosítására. Az Ezmekly-t nem vizsgálták súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{CrCL} \geq 15 - < 30 \text{ ml/perc}$) vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél, ezért nem adható az adagolásra vonatkozó ajánlás (lásd az 5.2 pontot).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint: legfeljebb $1,5 \times \text{ULN}$ vagy összbilirubinszint: $\leq \text{ULN}$ és $\text{GOT} > \text{ULN}$) a populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs szükség a dózis módosítására. Az Ezmeklyt nem vizsgálták közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért nem adható az adagolásra vonatkozó ajánlás (lásd az 5.2. pontot).

Gyermekek és serdülők

Az Ezmekly biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ezmekly szájon át történő alkalmazásra szolgál.

A diszpergálódó tabletták étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők (lásd az 5.2. pontot).

Az Ezmekly diszpergálódó tabletta egészben lenyelhető, vagy ha az egész diszpergálódó tabletta adagolása nem lehetséges, akkor a diszpergálódó tablettákat vízben lehet diszpergálni az adagoló pohárral szájon át történő beadás előtt. Az Ezmekly orális szuszpenziója enterális tápszondán keresztül is beadható. Az orális szuszpenzió elkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

Az Ezmekly kapszula formájában is elérhető. Diszpergálódó tabletták alkalmazása ajánlott 2 és <6 éves kor közötti gyermekeknél, valamint olyan felnőtteknél, akik nem képesek a kapszulákat lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szemészeti toxicitás

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy jelezzenek bármilyen újonnan fellépő látászavart. Ezmekly kezelésben részesülő felnőtt betegeknél a klinikai vizsgálatokban RVO-ról (retinavéna elzáródás) és RPED-ről (retinális pigmenthám-leválás) számoltak be (lásd a 4.8. pontot).

Gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél a kezelés megkezdése előtt, a kezelés során rendszeres időközönként, valamint bármikor, amikor a beteg újonnan jelentkező vagy súlyosbodó látásváltozásról – például homályos látásról – számol be, átfogó szemészeti vizsgálat elvégzése szükséges. Szemészeti mellékhatások esetén a mirdametinib-terápiát meg kell szakítani, majd a mellékhatás súlyosságától függően csökkenteni kell a dózist, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha RVO-t

diagnosztizálnak, a mirdametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha tüneteket okozó RPED-t diagnosztizálnak, a mirdametinib-kezelést meg kell szakítani a rendeződésig, és a kezelés folytatásakor csökkenteni kell a dózist. A csökkent látásélesség nélküli RPED-del diagnosztizált betegeknél a kezelés folytatható, de a szemészeti vizsgálatot 3 hetente el kell végezni a rendeződésig (lásd a 4.2. pontot).

Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)

Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez képest $\geq 10\%$ -os csökkenése a felnőtt betegek 16%-ánál és a gyermekek 27%-ánál fordult elő a ReNeu vizsgálatban. A klinikai vizsgálatokban a felnőtt vagy gyermekgyógyászati betegeknél előforduló LVEF-csökkenés minden esetben tünetmentes volt (lásd a 4.8. pontot).

Nem vizsgálták azokat a betegeket, akiknek anamnézisében szerepelt csökkent LVEF vagy a kiindulási ejekciós frakciójuk az intézményi alsó normális határérték (lower limit of normal, LLN) alatt volt. Az LVEF-et a kezelés megkezdése előtt a kiindulási érték megállapítása érdekében echokardiográfiával kell vizsgálni, melyet az első évben 3 havonta, ezt követően pedig klinikailag indokolt esetben meg kell ismételni. A kezelés megkezdése előtt a betegeknél az adott intézményben alkalmazott LLN feletti ejekciós frakcióval kell rendelkezniük.

A csökkent LVEF kezelhető a kezelés megszakításával, a dózis csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával (lásd a 4.2. pontot).

Bőrtoxicitás

A ReNeu vizsgálatban a bőrt érintő mellékhatásokról, köztük kiütésekről (akneiform dermatitisz és nem akneiform kiütések), bőrszárazságról, viszketésről, ekcémáról és a haját érintő változásokról számoltak be (lásd a 4.8. pontot).

A betegeknél kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen bőrreakciót tapasztalnak. A bőrt érintő toxicitás első jeleinél meg kell kezdeni a szupportív ellátást, pl. bőrpuhító krémek használatát. A mellékhatás súlyosságától függően a mirdametinib-terápiát meg kell szakítani, a dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd a 4.2. pontot).

Karcinogenitási kockázat

A klinikai expozíciós tartományban nem lehetett kizárni a lehetséges humán karcinogenitási kockázatot (lásd az 5.3. pontot).

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A mirdametinib alkalmazása nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nők esetében (lásd a 4.5. és 4.6. pontot). A (fogamzóképes) férfi és nő betegek számára is hatékony fogamzásgátlást kell javasolni.

Ismert hatású segédanyagok

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz diszpergálódó tablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd az 5.2. pontot).

Más gyógyszerek hatása a mirdametininib farmakokinetikájára

In vitro vizsgálatok során kimutatták, hogy a mirdametininib több uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) és karboxil-észteráz (CES) enzim által metabolizálódik. Nem végeztek ezen enzimek erős induktorának és inhibitorának hatását vizsgáló klinikai vizsgálatokat. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a mirdametininibet olyan gyógyszerkészítményekkel egyidejűleg alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy ezen enzimek induktoraik vagy inhibitorai: ilyen például a probenecid, a diklofenák (UGT-gátlók) és a rifampicin (UGT-induktor) (lásd az 5.2. pontot).

A mirdametininib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Hormonális fogamzásgátlók

Nem vizsgálták a mirdametininib hatását a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók expozíciójára. Ezért szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nők esetében kiegészítő barrier módszer alkalmazása javasolt (lásd a 4.6. pontot).

A gyomorsavcsökkentő szerek hatása a mirdametininibre

A mirdametininib protonpumpa-gátlókkal, savlekötőkkel vagy H₂-receptor-antagonistákkal való kombinációja várhatóan nem lesz klinikailag jelentős, mivel a mirdametininib nem mutat pH-függő oldódást. Az Ezmekly alkalmazható egyidejűleg a gyomor pH-ját befolyásoló szerekkel (azaz H₂-receptor-antagonistákkal és protonpumpa-gátlókkal).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy az Ezmekly magzati károsodást okozhat, és hogy az Ezmekly szedése alatt kerüljék a teherbeesést. Fogamzóképes nők esetében javasolt a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet végezni. A (fogamzóképes) nő és férfi betegek figyelmét egyaránt fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt, valamint az utolsó dózist követő 6, illetve 3 hónapon át hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak. Nem vizsgálták a mirdametininib hatását a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók expozíciójára, ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nők számára javasolt a barrier módszer alkalmazása.

Terhesség

A mirdametininib terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak ki (lásd az 5.3. pontot). Az Ezmekly nem alkalmazható terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél. Ha az Ezmekly-t szedő női beteg vagy egy férfi beteg női partnere teherbe esik, tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a mirdametininib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott gyermeket érintő kockázat, ezért a szoptatást az Ezmekly-kezelés alatt abba kell hagyni, és az utolsó dózist követő 1 hétig nem szabad folytatni.

Termékenység

Az állatokkal végzett vizsgálatok alapján az Ezmekly károsíthatja a termékenységet a fogamzóképes hímek és nőtények esetében. A hím és nőtény reproduktív szervekre gyakorolt hatások reverzibilitása állatoknál nem ismert (lásd az 5.3. pontot). A mirdametininib emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. A potenciális humán kockázat ismeretlen.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ezmekly közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mirdametininib-kezelés során fáradtságról és homályos látásról számoltak be (lásd a 4.8. pontot). Azoknak a betegeknek, akiknél ezek a tünetek jelentkeznek, körültekintően kell eljárniuk járművezetés vagy gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőtt NF1 betegek körében a leggyakoribb, bármilyen fokozatú mellékhatások a következők voltak: akneiform dermatitisz (83%), hasmenés (55%), hányinger (55%), a vér kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése (47%), izom- és csontrendszeri fájdalom (41%), hányás (37%) és fáradtság (36%). Az 1-nél több felnőtt betegnél a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a következők voltak: akneiform dermatitisz, hasmenés, hányinger, kiütés és hányás. A következő súlyos mellékhatásokról számoltak be: hasi fájdalom (3%), izom- és csontrendszeri fájdalom (1,3%) és retinavéna elzáródás (1,3%).

Az NF1-betegek gyermekgyógyászati csoportjában a leggyakoribb, bármilyen fokozatú mellékhatások a vér kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése (59%), a hasmenés (53%), az akneiform dermatitisz (43%), az izom- és csontrendszeri fájdalom (41%), a hasi fájdalom (40%), a hányás (40%) és a fejfájás (36%) voltak. A következő súlyos mellékhatásról számoltak be: izom- és csontrendszeri fájdalom (1,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mirdametininib biztonságossági profilját 75 felnőtt és 58 gyermekgyógyászati beteg kombinált biztonságossági populációjának értékelését követően határozták meg, akiket naponta kétszer 2 mg/m² dózissal kezeltek minden 28 napos ciklus első 21 napján. Ez a betegcsoport 114 betegből (58 felnőtt, 56 gyermekgyógyászati beteg) állt a ReNeu (a pivotális adatállomány), és 19 betegből (17 felnőtt, 2 gyermekgyógyászati beteg) az NF-106 vizsgálatban.

A felnőttek körében (N = 75) a mirdametininib-kezelés teljes időtartamának mediánja 18,7 hónap volt (tartomány: 0,4–45,6 hónap).

A gyermekgyógyászati csoportban (N = 58, köztük 32 ≥ 2 –11 éves beteg) a mirdametininib-kezelés teljes időtartamának mediánja 21,9 hónap volt (tartomány: 1,6–40,1 hónap).

A 4. táblázat a biztonságossági populációban azonosított mellékhatásokat mutatja be.

A mellékhatásokat a MedDRA szerinti szervrendszeri (MedDRA system organ class, SOC) kategóriái szerint osztályozzák. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások preferált kifejezései csökkenő gyakoriság, majd csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

4. táblázat. A biztonságossági populációban jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Felnőtt betegcsoport (N=75)		Gyermekegyógyászati betegcsoport (N=58)	
		Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága	Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Paronychia	Gyakori (3%)	-	Nagyon gyakori (33%)	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori (16%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (36%)	Gyakori (2%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás	Gyakori (9%)	-	Gyakori (7%)	-
	Retinavéna elzáródás	Gyakori (3%)	Gyakori (1%)	-	-
	RPED (retinális pigmenthámleválás)	Gyakori (1%)	-	-	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori (55%)	-	Nagyon gyakori (53%)	Gyakori (5%)
	Hányinger	Nagyon gyakori (55%)	-	Nagyon gyakori (29%)	-
	Hányás	Nagyon gyakori (37%)	-	Nagyon gyakori (40%)	-
	Hasi fájdalom ^a	Nagyon gyakori (20%)	Gyakori (4%)	Nagyon gyakori (40%)	Gyakori (3%)
	Székrekedés	Nagyon gyakori (19%)	-	Nagyon gyakori (10%)	-
	Szájszárazság	Gyakori (7%)	-	-	-
	Sztomatitisz ^b	Gyakori (5%)	-	Nagyon gyakori (19%)	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Akneiform dermatitisz	Nagyon gyakori (83%)	Gyakori (7%)	Nagyon gyakori (43%)	Gyakori (2%)
	Kiütés ^c	Nagyon gyakori (17%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (33%)	Gyakori (2%)
	Bőrszárazság	Nagyon gyakori (13%)	-	Nagyon gyakori (17%)	-
	Alopecia	Nagyon gyakori (12%)	-	Nagyon gyakori (14%)	-

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Felnőtt betegcsoport (N=75)		Gyermekegyógyászati betegcsoport (N=58)	
		Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága	Általános gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	CTCAE 3. vagy annál súlyosabb fokozat gyakorisága
	Viszketés	Nagyon gyakori (13%)	-	Nagyon gyakori (12%)	-
	Ekcéma	Gyakori (3%)	-	Nagyon gyakori (14%)	-
	A hajszín változásai	Gyakori (1%)	-	Nagyon gyakori (12%)	-
	Rendellenes hajszerkezet	Gyakori (1%)	-	Gyakori (5%)	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izom- és csontrendszeri fájdalom ^d	Nagyon gyakori (41%)	Gyakori (7%)	Nagyon gyakori (41%)	Gyakori (2%)
Általános rendellenességek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Nagyon gyakori (36%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (12%)	-
	Perifériás ödéma ^e	Nagyon gyakori (12%)	-	Gyakori (5%)	-
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatin-foszfokináz szint a vérben	Nagyon gyakori (47%)	Gyakori (3%)	Nagyon gyakori (59%)	Gyakori (5%)
	Emelkedett GOT-szint	Nagyon gyakori (16%)	-	Gyakori (9%)	-
	Emelkedett alkalikus foszfatáz szint a vérben	Nagyon gyakori (14%)	-	Nagyon gyakori (24%)	-
	Az ejekciós frakció csökkenése	Nagyon gyakori (12%)	-	Nagyon gyakori (26%)	Gyakori (2%)
	A neutrofilszám csökkenése	Gyakori (8%)	Gyakori (1%)	Nagyon gyakori (30%)	Nagyon gyakori (11%)
	A leukocitaszám csökkenése	Gyakori (7%)	-	Nagyon gyakori (39%)	-
	A GPT-szint emelkedése	Gyakori (7%)	-	Nagyon gyakori (21%)	-

^aA hasi fájdalom magában foglalja a hasi fájdalmat és a felhasi fájdalmat.

^bA sztomatitisz magában foglalja a sztomatitiszt, szájnyálkahártya-fekélyt és az aftás fekélyt.

^c A kiütés magában foglalja a kiütést, a makulopapulózus kiütést, a pusztulózus kiütést, az eritémás kiütést, a papulózus kiütést, a hámló kiütést, a papulát, a makulózus kiütést és a viszketű kiütést.

^d Az izom- és csontrendszeri fájdalom magában foglalja az izom- és csontrendszeri fájdalmat, a mialgiát, a végtagfájdalmat, a hátfájást, a vázizomrendszeri mellkasi fájdalmat, a nyaki fájdalmat, a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat, az ízületi fájdalmat és a csontfájdalmat.

^e A perifériás ödéma magában foglalja a perifériás ödémát és a perifériás duzzanatot.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szemészeti toxicitás

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 3%-ánál észleltek retinavéna elzáródást (RVO) és a betegek 1,7%-ánál alakult ki 3. fokozatú RVO, ami a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A betegek 1,7%-ánál tünetmentes, 1. fokozatú retina pigmenthám-leválás (RPED) alakult ki, amelyet dózismódosítás nélkül kezeltek. A felnőtt betegek 12%-a számolt be homályos látásról. A szemészeti toxicitás első megjelenéséig eltelt idő mediánja felnőtteknél 147 nap volt. A gyógyulásig eltelt idő mediánja 267 nap volt. E felnőttek körében a betegek 38%-a számolt be a szemészeti toxicitás megszűnéséről, míg 25%-uk szövődeményekkel járó gyógyulásról számolt be.

A gyermekgyógyászati betegek 7%-a számolt be homályos látásról. A homályos látás első megjelenéséig eltelt idő mediánja 161 nap volt a gyermekeknél. A gyógyulás medián ideje 29 nap volt. Valamennyi gyermek esetében megszűnt a homályos látás (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)

A ReNeu vizsgálatban a felnőttek 16%-ánál észleltek tünetmentes LVEF-csökkenést. Ezen betegek közül csak egy betegnél jelentkezett <50%-os LVEF, ami a kezelés abbahagyásához vezetett, melyet követően az érték normalizálódott. A fennmaradó felnőtt betegek közül, akiknél csökkent az LVEF, öt betegnél megszakították az adagolást, egy betegnél pedig csökkentették a dózist. A csökkent LVEF első megjelenéséig eltelt idő mediánja felnőtteknél 70 nap volt. Az LVEF-csökkenés a felnőtt betegek 89%-ánál megszűnt.

A ReNeu vizsgálatban a gyermekgyógyászati betegek 27%-ánál számoltak be tünetmentes LVEF-csökkenést. E betegek közül egy betegnél az LVEF <50%-ra csökkent, amely dózismódosítás nélkül visszatért a normál tartományba. Egy betegnél 3. fokozatú LVEF-csökkenés jelentkezett, amely a dózis módosítása nélkül megszűnt, egy másik betegnél pedig 2. fokozatú LVEF-csökkenés miatt az adagolást megszakították. A fennmaradó 12 betegnél az LVEF csökkenése 2. fokozatú volt, és ezen események egyikével kapcsolatban sem történt semmilyen beavatkozás a vizsgálati kezelést illetően. A csökkent LVEF első megjelenéséig eltelt idő mediánja gyermekeknél 132 nap volt. Az LVEF-csökkenés a gyermekek 67%-ánál megszűnt (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Bőrtoxicitás

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 90%-ánál akneiform dermatitisz és nem akneiform bőrkiütések jelentkeztek. A felnőtt betegek 9, illetve 1,7%-ánál fordult elő 3. fokú akneiform dermatitisz, illetve egyéb kiütések. A kiütések a felnőttek 10%-ánál a kezelés abbahagyását, 10%-ánál pedig a dózis csökkentését eredményezték. Felnőtt betegeknél a kiütések első megjelenéséig eltelt idő mediánja 9 nap volt. A gyógyulásig eltelt idő mediánja 115 nap volt. E felnőtt betegek közül 33 (64%) számolt be a kiütések megszűnéséről, 3 (6%) számolt be szövődeményekkel járó gyógyulásról, és 8 (15%) arról számolt be, hogy a kiütések megszűnőben vannak.

A ReNeu vizsgálatban a gyermekgyógyászati betegek 70%-ánál jelentkezett akneiform dermatitisz és nem akneiform bőrkiütések. 3. fokozatú akneiform dermatitisz, illetve nem akneiform kiütések is 1,8-1,8%-ban fordultak elő. A kiütések a gyermekek 4%-ánál a kezelés abbahagyásához, 4%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez vezettek. Akneiform dermatitisz nagyobb gyakorisággal fordult elő a 12 és 17 év közötti betegeknél, míg az egyéb kiütések nagyobb gyakorisággal fordultak elő a 2 és 11 év közötti betegeknél. Gyermekek esetében a kiütések első megjelenéséig eltelt idő mediánja 15 nap volt. A gyógyulás medián ideje 155 nap volt. Ezen gyermekgyógyászati betegek közül 27 (69%) számolt be a kiütések megszűnéséről, 3 (8%) pedig arról, hogy kiütéseik gyógyulnak (lásd a 4.2. és 4.4. pontot).

Izom- és csontrendszeri fájdalom

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 41%-a és a gyermekgyógyászati betegek 41%-a számolt be izom- és csontrendszeri fájdalomról (beleértve az izom- és csontrendszeri fájdalmat, a mialgiát, a végtagfájdalmat, a hátfájást, a vázizomrendszeri mellkasi fájdalmat, a nyaki fájdalmat, a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat, az ízületi fájdalmat és a csontfájdalmat). Az izom- és csontrendszeri fájdalom kezelésére egyidejűleg alkalmazott gyógyszerkészítmények között alkalmaztak nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, nem-opioid fájdalomcsillapítókat és a glükokortikoidokat. Az izom- és csontrendszeri fájdalmakat a klinikai javallatnak megfelelően javasolt kezelni.

Emelkedett GOT- és GPT-szint

A ReNeu vizsgálatban a felnőtt betegek 9%-ánál és a gyermekgyógyászati betegek 21%-ánál figyelték meg a GPT-szint emelkedését. A felnőtt betegek 18%-ánál és a gyermekek 9%-ánál észlelték a GOT-szint emelkedését. Minden esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt, 3. fokozatú eseményt nem jelentettek. A GPT- és GOT-szint emelkedése nem vezetett a kezelés leállításához, dóziscsökkentéshez vagy az adagolás megszakításához. A GPT- és GOT-szintjének emelkedését klinikailag indokolt esetben kezelni szükséges.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén nincs specifikus kezelés. Túladagolás esetén a beteget a mellékhatásokra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében szorosan monitorozni kell, és szükség esetén, megfelelő monitorozás mellett, szupportív kezelést kell biztosítani. A dialízis a túladagolás kezelésére hatástalan.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek; Mitogén-aktivált protein-kináz- (MEK) gátlók, ATC-kód: L01EE05

Hatásmechanizmus

A mirdametinib a mitogén-aktivált protein-kináz 1 és 2 enzimek (MEK1/2) szelektív, nem kompetitív inhibitora. A mirdametinib gátolja a MEK-aktivitást és a patkányszarkóma (RAS)-rapidán gyorsuló fibroszarkóma (RAF)-MEK útvonalat. Ezért a MEK-gátlás gátolja azon tumorsejtek proliferációját és túlélését, amelyekben a RAF-MEK-extracelluláris rokon kináz (ERK) útvonal aktiválódik.

Klinikai hatásosság

A mirdametinib hatásosságát 114 betegnél vizsgálták a ReNeu vizsgálatban, ami egy multicentrikus, nyílt, egykaros, 2. fázisú vizsgálat volt, amely ≥ 2 éves, tüneteket és jelentős morbiditást okozó, inoperábilis NF1-PN-ben szenvedő betegek bevonásával zajlott. Az inoperábilis PN-t olyan PN-ként definiálták, amelyet nem lehet teljesen eltávolítani sebészi úton anélkül, hogy a jelentős morbiditás kockázata ne állna fenn a következők miatt: a PN közrefog vagy nagyon közel van létfontosságú képlethez, a PN invazív vagy nagyfokú vaszkularizáltságot mutat. A betegek naponta kétszer 2 mg/m² Ezmeklyt kaptak szájon át minden 28 napos ciklus első 21 napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

Összesen 58 felnőtt beteg kapott Ezmeklyt. A medián életkor 34,5 év volt (18–69 év), 85%-uk volt fehér bőrű, 64%-uk volt nő, és 3,4%-uk 65 évnél idősebb volt. A betegek körülbelül felénél (53%) a vizsgálatba való bekerüléskor már előrehaladott PN állt fenn, 48%-uknak a fej-nyaki részén volt a daganat, és 69%-uknak volt korábbi műtétje. Valamennyi betegnél jelentős morbiditás állt fenn. A leggyakrabban jelentett morbiditások a fájdalom (90%), az eltorzulás vagy jelentős deformitás (52%) és a motoros diszfunkció (40%) voltak.

Összesen 56 gyermekgyógyászati beteg kapott Ezmeklyt; 57%-uk 2–11 éves, 43%-uk pedig 12–17 éves volt. A medián életkor 10,0 év volt (2–17 év); 66%-uk volt fehér bőrű és 54%-uk volt lány. A résztvevők felének (50%) fej-nyaki daganata volt, a legtöbb résztvevőnél a vizsgálatba való bekerüléskor már előrehaladott PN állt fenn (63%), és 36%-uknak volt korábbi műtétje. A betegek többségénél (96%) jelentős morbiditások álltak fenn. A leggyakrabban jelentett morbiditás a fájdalom (70%), az eltorzulás vagy jelentős deformitás (50%) és a motoros diszfunkció (27%) volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a megerősített objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt, amelyet a teljes választ (a célzott PN eltűnése) vagy megerősített részleges választ (a PN térfogatának $\geq 20\%$ -os csökkenése, amelyet a 24 ciklusos kezelési fázis során 2-6 hónapon belül, körülbelül négyciklusonként egymást követő tumorvizsgálatok során megerősítettek) mutató betegek százalékos arányaként határoztak meg. A tumorválasz státuszát vakosított, független központi értékelés (blinded independent central review, BICR) segítségével ítélték meg, körülbelül négy ciklusonként, volumetrikus mágneses rezonancia képalkotáson (MRI) alapuló elemzéssel. Az objektív válaszarányt a REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis) kritériumai szerint értékelték, a 24 ciklusos kezelési fázis során 2-6 hónapon belül két egymást követő részleges vagy teljes válasz BICR általi értékelésével.

A másodlagos hatásossági célkitűzés az volt, hogy meghatározzák a válasz időtartamát azon betegek esetében, akik megerősített objektív választ értek el.

A hatásossági eredmények az 5. táblázatban láthatóak. A válasz kialakulásáig eltelt idő mediánja 7,8 hónap volt (4,0–19,0 hónap) a felnőtt kohorsz esetében és 7,9 hónap (4,1–18,8 hónap) a gyermekgyógyászati kohorsz esetében. A válasz medián időtartamát egyik kohorsz esetében sem érték el.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a ReNeu vizsgálatban

	Felnőtt (N=58)	Gyermekgyógyászati betegek (N=56)
Megerősített objektív válasz aránya REiNS szerint BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95%-os CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Megerősített teljes válasz, n (%)	0	0
Megerősített részleges válasz, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
A válasz időtartama		
DoR ≥ 12 hónap ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 hónap ^d	12 (50%)	14 (48%)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; BICR = vakosított, független központi értékelés (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = a válasz időtartama

^aA megerősített objektív válasz a 24 ciklusos kezelési fázis alatt 2-6 hónapon belül két egymást követő részleges vagy teljes válaszként értékelt BICR által megállapított részleges vagy teljes választ jelentett.

^bAzokat a betegeket, akiknél nem volt a kiindulási állapotot követő MRI-értékelés vagy nem volt megerősített objektív válasz, non-responder betegként kezelték.

^cClopper-Pearson megközelítéssel kapott érték.

^dA válasz időtartamát (az adatok lezárása 2024. júniusban volt) a Kaplan-Meier módszerrel értékelték.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert úgynevezett "feltételes jóváhagyási" rendszerben engedélyezték. Ez azt jelenti, hogy további bizonyítékokra várnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és a készítményre vonatkozó alkalmazási előírást szükség szerint frissíti.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A mirdametinin farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, NF1-PN betegeknél és előrehaladott daganatos betegeknél vizsgálták.

Felszívódás

Naponta kétszer 2 mg/m² dózisban többszöri szájon át történő adagolást követően az NF1-PN-ben szenvedő felnőtt résztvevőknél a C_{max} és az AUC_{last} mértani átlaga (geomean, geometric % coefficient of variation, CV) 188 (52%) ng/ml, illetve 431 (43%) ng × h/ml volt. Szájon át történő adagolást követően a mirdametinin egyensúlyi állapotú csúcs plazmakoncentrációja (t_{max}) körülbelül egy órával az adagolás után alakult ki.

Étkezés/étel hatása

Egészséges felnőtt alanyoknál egyszeri 20 mg-os dózisban a mirdametinin magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezéssel történő együttes alkalmazása 43%-kal alacsonyabb C_{max} értéket eredményezett, míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) nem változott jelentősen (az AUC_{inf} 7%-kal csökkent). A maximális koncentráció elérésének ideje (t_{max}) körülbelül 3 órával később. A C_{max} értékre gyakorolt hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak, mivel az általános expozícióra nincs hatása.

Eloszlás

Egyszeri 4 mg [¹⁴C] mirdametinin szájon át bevett dózisát követően egészséges alanyoknál a mirdametinin átlagos látszólagos eloszlási térfogata 255 l volt. A humán plazmafehérjékhez való kötődés >99%-os. A mirdametinin elsősorban a humán szérumalbuminhoz kötődik (>99%). Az α1-savas glikoproteinhez (AAG) való kötődés 17,2% és 54,3% között mozgott. A mirdametinin vér/plazma aránya 0,61.

Biotranszformáció

A mirdametinin nagymértékben metabolizálódik glükuronidáció, hidrolízis és oxidáció útján az uridin-difoszfát-glükuronsav-transzferáz (UGT) és a karboxil-észteráz (CES) enzimeken keresztül, ami M22 (egy másodlagos O-glükuronid-metabolit), illetve M15 (egy karbonsav-metabolit) keletkezését eredményezi. Kevesebb mint 10% választódik ki változatlan formában.

Kölcsönhatások

A mirdametinin hatása a CYP450 enzimekre

In vitro a mirdametinin, az M15 és az M22 nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, illetve CYP3A4 enzimeket. A mirdametinin és az M22 nem gátolja a CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket. Az M15 *in vitro* gátolja a CYP2C8 és CYP2C9 enzimeket, azonban klinikailag releváns koncentrációkban alacsony a gátlási potenciál. *In vitro* a mirdametinin nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 enzimeket. A mirdametinin *in vitro* indukálja a

CYP3A4-et, azonban klinikailag releváns koncentrációkban alacsony a CYP3A4 indukciójának lehetősége.

A mirdametininib hatása az UDP glükuronozil-transzferázra (UGT)

In vitro a mirdametininib nem gátolja az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, illetve UGT2B15 izoformákat klinikailag releváns koncentrációk mellett. *In vitro*, az M15 nem gátolja az UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15, illetve UGT2B17 izoformákat. Az M15 *in vitro* az UGT1A1, UGT1A9 és UGT2B7 inhibitora, azonban klinikailag releváns koncentrációban alacsony a gátlási potenciál.

A mirdametininib hatása a gyógyszer-transzporterekre

In vitro a mirdametininib és az M15 nem gátolja az emlőrák rezisztenciafehérjét (breast cancer resistance protein, BCRP), a P-glikoproteint (P-gp), az OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vagy MATE2K transzportereket.

In vitro az M22 nem gátolja a P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, illetve MATE2K transzportereket. *In vitro* vizsgálatok alapján az M22 gátolja a BCRP, OATP1B1, illetve OATP2B1 transzportereket, ennek a klinikai jelentősége azonban nem állapítható meg az M22 maximális plazmakoncentrációjával és fehérjekötődésével kapcsolatos bizonytalanságok miatt. *In vitro* vizsgálatok alapján a mirdametininib a BCRP és a P-gp transzporterek szubsztrátja, az M15 pedig a BCRP szubsztrátja, de ezek klinikailag valószínűleg nem relevánsak.

Elimináció

Egészséges felnőtt alanyoknál 4 mg radioaktívan jelölt mirdametininib egyszeri dózisát követően a dózis 68%-a a vizeletben (0,7% változatlanul), míg 27%-a a székletben (8,7% változatlanul a vizeletben és a székletben) volt megtalálható. Az átlagos terminális felezési idő 28 óra. A látszólagos szisztémás clearance (CL/F) 6,34 L/h.

Linearitás

A C_{max} és AUC_{0-24} által mért mirdametininib-expozíció általában arányosan emelkedett a napi egyszer vagy kétszer 1 mg dózistól a napi kétszer 30 mg dóziséig. Populációs farmakokinetikai elemzésekkel igazolták a dózis és az expozíció közötti lineáris kapcsolatot az 1 mg és napi kétszer 20 mg mirdametininib dózisok közötti dózistartományban. Az átlagos felhalmozódási arány 1,1 és 1,9 között mozgott az 1 és 30 mg közötti dózisszinteken.

NF1-PN-ben szenvedő betegeknél az egyensúlyi állapotú koncentrációk átlagosan körülbelül 6 nappal az ismételt beadást követően alakulnak ki.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (2–86 év), a nem és a faji hovatartozás (72% fehér, 11% fekete vagy afroamerikai és 12% ázsiai) nem befolyásolja jelentősen a mirdametininib farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel formális farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek. Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok.

A mirdametininib klinikai vizsgálataiban olyan betegek vettek részt, akiknél a kreatinin-clearance enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásra utalt. A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei arra utalnak, hogy a veseműködés enyhe vagy közepes fokú károsodása (a kreatinin-clearance alapján becsülve) nem befolyásolja a mirdametininib expozíciót.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatokat. Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai elemzése nem mutatnak jelentős hatást az expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek farmakokinetikai profilja hasonló a felnőttekéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Genotoxicitás/Karcinogenitás

A mirdametininib nem volt genotoxikus a bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban vagy az *in vitro* humán limfocita kromoszóma-aberráció vizsgálatban, de a patkányokkal végzett *in vivo* mikronukleusz vizsgálat és az *in vivo* kromoszóma-aberráció vizsgálat eredménye nem volt egyértelmű. A klinikai expozíciós tartományban nem lehetett kizárni a humán genotoxicitási kockázatot.

A mirdametininib nem mutatott karcinogenitást transzgenikus egereknél 5 mg/ttkg/nap dózisban (a humán expozíció háromszorosa). Mivel a humán genotoxicitási kockázatot nem lehetett kizárni klinikai expozíció mellett, és a patkányokkal végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálatot klinikai expozíció alatti expozícióval végezték, a karcinogenitási kockázatot nem lehetett kizárni.

Ismételt dózistoxicitás

Patkányokkal és kutyákkal végzett, 3 hónapig tartó, szájon át történő, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a MEK-gátlás okozta elsődleges toxicitások a bőrön és a gyomor- és bélrendszerben jelentkeztek, a humán expozíció alatti dózisok mellett. A humán expozíciót megközelítő mirdametininib-expozícióval végzett 3 hónapos patkányvizsgálatban a combcsont-epifízis növekedési lemezének diszpláziája, a hosszú csontok metafízisében a csontvelő hipocellularitása és a hosszú csontok metafízisében a csonttrabekulák megvastagodása jelentkezett. A hím patkányok érzékenyebbek voltak ezekre a hatásokra. Más fajoknál (kutyáknál, majmoknál vagy egereknél) ezek a csontokra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Az epifízis növekedési lemezében a diszplázia visszafordíthatóságát nem vizsgálták. Patkányokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során a humán expozíciót el nem érő dózisok mellett szisztémás mineralizációt és szemészeti eltéréseket (szaruhártya-homályokat és a szaruhártya-hám atrofíáját vagy elvékonyodását) figyeltek meg.

A klinikai expozícióhoz hasonló expozíció esetén a májenzimek emelkedését (patkányoknál) és a májsejtek elhalását (patkányoknál, egereknél és kutyáknál) figyelték meg. Egy közös makákó majmokkal végzett kéthetes vizsgálatban epehólyagot érintő toxicitást figyeltek meg a humán expozíció >2,5-szeresénél.

A 3 hónapos vizsgálatban kutyáknál a humán expozíció kb. 1,5-szeresének megfelelő expozíció mellett megfigyeltek központi idegrendszert érintő hatásokat; ezek a hatások, beleértve az egyensúlyzavarokat és a remegést, reverzibilisek voltak, és nem volt mikroszkópos korreláció.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Hím és nőstény patkányok termékenységi vizsgálatában a mirdametinin legfeljebb 1,0 mg/ttkg/nap dózisban (ami az AUC alapján az ajánlott dózisban mért humán expozícióval megközelítőleg egyenértékű) nem befolyásolta a párzási teljesítményt vagy a termékenységet egyik nemnél sem. Egy patkányokkal végzett 3 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban a mirdametinin $\geq 0,3$ mg/ttkg/nap dózisa mellett (a humán expozíció 0,5-szerese) a petefészek tömegének csökkenését, a tüszőciszták számának a sárgatestek számának csökkenésével kísért növekedését, valamint 1 mg/ttkg/nap dózisa mellett (a humán expozíció 2,1-szerese) a herék hipocellularitását és a mellékherék tömegének csökkenését észlelték.

Vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett előzetes embrió- és magzati fejlődési toxicitási vizsgálatokban a mirdametinin orális adagolása a posztimplantációs veszteséget (korai és késői reszorpciót) és csökkent magzati testtömegeket okozott az ajánlott dózisú humán expozíció alatti expozícióknál. Az előzetes patkányvizsgálat során egyetlen magzatnál a végtagok rendellenességei jelentkeztek az ajánlott humán dózisonál 3,6-szor nagyobb dózis mellett. A mirdametinin esetében nem végeztek végleges embrió- és magzati fejlődési, valamint születés előtti és utáni fejlődési vizsgálatokat.

Fototoxicitás

A mirdametinin klinikai expozíciónál lényegesen magasabb koncentrációja mellett nem volt egyértelmű eredménye egy *in vitro* egér fibroblaszt fototoxicitási vizsgálatnak, és nem maradt meg patkányok bőrén vagy szemében, ami azt jelzi, hogy a mirdametinit szedő betegeknél alacsony a fototoxicitás kockázata.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
szukralóz (E955)
magnézium-sztearát (E572)

Szólóaroma

szárított glükóz folyadék
természetes íz
módosított kukoricakeményítő (E1422)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év
Hat órával a tableta(k) vízben való eloszlása után.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos, alumínium zárófóliás indukciós zárással. A tartályok pamuttekercset tartalmaznak.

Egy 42 vagy 84 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A szájon át alkalmazható szuszpenzió elkészítése

A betegeket arra kell kérni, hogy az előírt számú diszpergálódó tablettá(ka)t kis mennyiségű ivóvízben (kb. 5-10 ml) egy adagoló pohárban teljesen oszlassák el, ha a készítményt szájon át alkalmazható szuszpenzió formájában adagolják. A folyadékot óvatosan addig kell keverni, amíg csomómentessé válik, majd szájon át kell beadni. Alternatív megoldásként a folyadékot egy szájfecskendőbe is fel lehet szívni és be lehet adni.

A szájon át alkalmazható szuszpenzió adagolása adagoló pohárral

Miután az adagoló pohárból vagy a szájfecskendőből származó szuszpenziót lenyelte, az adagoló poharat (vagy a fecskendőt) további kis mennyiségű ivóvízzel (kb. 5-10 ml) át kell öblíteni és azt is be kell adni, hogy a teljes dózis biztosan beadásra kerüljön. A dózist csak vízzel szabad elkészíteni.

A szájon át alkalmazható szuszpenzió beadása enterális tápszondán keresztül

Enterális tápszondán keresztül történő beadás esetén az egészségügyi szakembernek megfelelő, kereskedelmi forgalomban kapható gyomor- vagy nazogasztrikus szondát (8 Fr vagy nagyobb átmérőjűt) kell választania. A polivinil-kloridból (PVC) és poliuretánból (PUR) készült enterális tápszondák kompatibilisnek bizonyultak a szájon át adott szuszpenzióval. A szájon át alkalmazható szuszpenziót a fent leírtak szerint 5-10 ml vízben való feloldás után fecskendőbe kell szívni, és a fecskendőt vízszintesen elhelyezve egy enterális tápszondába kell beadni. A szájon át alkalmazható szuszpenzió beadását követően szívjon még 5-10 ml vizet a fecskendőbe, és nyomja át azt a tápszondán ahhoz, hogy a maradék gyógyszer is beadja a betegnek.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amszterdam
Holland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLYHEZ KAPCSOLÓDÓ, A FORGALOMBA
HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
MEGADOTT KÜLÖNLEGES
KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Németország

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Az e gyógyszerre vonatkozó PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának 6 havonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYHEZ KAPCSOLÓDÓ, AZ ENGEDÉLYEZÉST KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE MEGADOTT KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS

Mivel ez egy feltételes forgalomba hozatali engedély, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke értelmében a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa a megadott határidőn belül végrehajtja a következő intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A mirdametinib 1. típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek és felnőtt betegek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelése során mutatott hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a MEK-NF-201 vizsgálat frissített elemzését 2028. december 22-i adatzárási dátummal, amely további 5 éves utánkövetési információkat nyújt.	2029. június
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A mirdametinib 1. típusú neurofibromatózisban (NF1) szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek és felnőtt betegek tünetekkel járó, inoperábilis plexiform neurofibromáinak (PN) kezelése során mutatott hosszú távú biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy olyan vizsgálatot és be kell nyújtania annak eredményeit, amelyet olyan NF1-ben szenvedő olyan betegekkel végeznek, akiknek a mirdametinib legalább egy adagját felírták és akik a mirdametinib-kezelés megkezdésekor 2 évesek vagy annál idősebbek.	2033. augusztus

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KAPSZULA 1 MG KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ezmekly 1 mg kemény kapszula
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
42 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
A kapszulákat ne törje össze, ne zúzza össze és ne rágja szét.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amszterdam
Holland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ezmekly 1 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KAPSZULA 1 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ezmeckly 1 mg kapszula
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg mirdametinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kapszulák
42 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
A kapszulákat ne törje össze, ne zúzza össze és ne rágja szét.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KAPSZULA 2 MG KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ezmekly 2 mg kemény kapszula
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
42 kemény kapszula
84 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
A kapszulákat ne törje össze, ne zúzza össze és ne rágja szét.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amszterdam
Holland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/004 42 kemény kapszula
EU/1/25/1950/005 84 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ezmekly 2 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KAPSZULA 2 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ezmeckly 2 mg kapszula
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg mirdametinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kapszulák
42 kapszula
84 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
A kapszulákat ne törje össze, ne zúzza össze és ne rágja szét.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/004 42 kapszula

EU/1/25/1950/005 84 kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTÁK 1 MG KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tabletta
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg mirdametinibet tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Diszpergálódó tabletta
42 diszpergálódó tabletta
84 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Egészben lenyelni vagy vízben eloszlatni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amszterdam
Holland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/001 42 diszpergálódó tabletta
EU/1/25/1950/002 84 diszpergálódó tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTÁK 1 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tabletta
mirdametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg mirdametinibet tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta
42 diszpergálódó tabletta
84 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Egészben lenyelni vagy vízben eloszlatni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Europe B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1950/001 42 diszpergálódó tabletta

EU/1/25/1950/002 84 diszpergálódó tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ezmekly 1 mg kemény kapszula

Ezmekly 2 mg kemény kapszula

mirdametinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön (vagy gyermeke) elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen ezt a betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz az Ön számára.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ezmekly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Amit Önnek (vagy gyermekének) az Ezmekly szedése előtt tudnia kell
3. Hogyan kell szedni az Ezmeklyt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ezmeklyt tárolni
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ezmekly és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ezmekly a mirdametinib nevű hatóanyagot tartalmazza, ami egy mitogén-aktivált protein-kináz (MEK) gátló.

Az Ezmeklyt plexiform neurofibromák kezelésére használják felnőttek, serdülők és 2 éves vagy idősebb gyermekek esetében, akik egy 1. típusú neurofibromatózis (NF1) nevű genetikai betegségben szenvednek.

Az NF1-ben szenvedő embereknél a neurofibromin nevű fehérjét kódoló gén mutációja (változása) áll fenn. Ez a fehérje elvesztéséhez vezet, ami lehetővé teszi, hogy a testben daganatok növekedjenek az idegeken. Az Ezmekly úgy működik, hogy blokkol bizonyos fehérjéket, amelyek részt vesznek a daganatos sejtek növekedésében, és ez várhatóan zsugorítja azokat.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan hat az Ezmekly, vagy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Amit Önnek (vagy gyermekének) az Ezmekly szedése előtt tudnia kell

Ne szedje az Ezmeklyt

- Ha Ön (vagy gyermeke) allergiás a mirdametinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az Ezmekly szedése előtt, vagy ha az Ezmekly szedése közben a következők történnek Önnel (vagy gyermekével). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot, vagy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a kezelést:

- **Szemészeti problémák**

Az Ezmekly szemészeti problémákat okozhat, melyek vaksághoz vezethetnek (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). A kezelést megelőzően, valamint a kezelés alatt rendszeresen szemész szakorvosnak kell ellenőriznie az Ön (gyermeke) látását. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt homályos látása alakul ki, vagy bármilyen más látásváltozást észlel.

- **Szívproblémák**

Az Ezmekly csökkentheti a szíve által pumpált vér mennyiségét (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). Az Ezmeklyvel végzett klinikai vizsgálatokban az ajánlott adag mellett ez nem okozott semmilyen tünetet, azonban fáradtságérzet jelentkezhet. Mondja el kezelőorvosának, ha kimerültnek érzi magát. Kezelőorvosa az Ezmeklyvel történő kezelés előtt és alatt ellenőrizni fogja, hogy mennyire jól működik a szíve.

- **Bőrkiütés**

A bőrkiütések nagyon gyakoriak az Ezmekly alkalmazásakor, és súlyosak is lehetnek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőrkiütés jelentkezik, amely lehet dudoros vagy pattanásszerű (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). Kezelőorvosa tanácsokkal láthatja el a bőrkiütés ellátásához, beleértve annak kezelését is (például krémmel).

- **Terhesség**

Az Ezmekly szedése nem ajánlott terhesség alatt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy partnere teherbe esik a gyógyszer szedése alatt. Lásd a "Terhesség, szoptatás és termékenység" című részt.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

Ne adjon Ezmeklyt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek. Ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Ezmekly

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az Ezmekly szedése alatt más gyógyszert szed, szedett vagy szedhet, beleértve a növényi gyógyszereket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Az Ezmekly szedése nem ajánlott terhesség alatt. Károsíthatja a születendő gyermeket.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa kérheti, hogy a kezelés megkezdése előtt végezzen terhességi tesztet.

Ön vagy partnere nem eshet teherbe a gyógyszer szedése alatt. Ha Ön fogamzóképes, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Lásd alább a "Fogamzásgátlás - információk nőknek és férfiaknak" című részt.

Ha Ön vagy partnere a kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Fogamzásgátlás - információk nőknek és férfiaknak

Ha Ön olyan nő, aki teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt és az utolsó adagot követő 6 hónapig. Ha Ön olyan férfi, akinek a partnere teherbe eshet, akkor a gyógyszer szedése alatt és az utolsó adagot követő 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Nem ismert, hogy az Ezmekly csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy partnere hormonális fogamzásgátlót szed, mivel kezelőorvosa javasolhatja a fogamzásgátlás egy második formájának (például óvszer) használatát.

Szojtatás

Nem ismert, hogy az Ezmekly átjut-e az anyatejbe. A szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. Ne szoptasson, ha az Ezmeklyt szedi, illetve az Ezmekly utolsó adagját követő egy hétig.

Termékenység (gyermekvállalási képesség)

Az Ezmekly csökkentheti a nők és férfiak termékenységét. A kezelés megkezdése előtt ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ezmekly mellékhatásokat okozhat, köztük kimerültséget (fáradtságérzetet vagy gyengeséget) és homályos látást (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"), amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen vagy kezeljen gépeket, ha fáradtnak érzi magát, vagy ha látási problémái vannak (például homályos látás).

Az Ezmekly nátriumot tartalmaz

Minden kapszula kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz (a konyhasó/étkezési só fő összetevője), azaz gyakorlatilag "nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni az Ezmeklyt

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevennie?

Kezelőorvosa az Ön (vagy gyermeke) testmagassága és testtömege alapján fogja meghatározni az Ön (vagy gyermeke) számára megfelelő adagot. A maximális ajánlott adag napi 8 mg (4 mg 12 óránként). Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy hány Ezmekly tablettát kell bevennie.

Hogyan kell bevenni

- Az Ezmeklyt naponta kétszer kell bevenni, körülbelül 12 óra különbséggel. Ezt a gyógyszert 21 napig minden nap szedje, majd 7 napig hagyja abba a szedését. Minden 28 napos időszakot kezelési ciklusnak nevezünk.
- Az Ezmeklyt étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.
- A kapszulákat egészben, vízzel nyelje le.
- A kapszulákat ne rágja szét, ne törje össze és ne nyissa fel.
- Ezt a gyógyszert a kezelési ciklusok során addig szedheti, amíg a betegsége nem rosszabbodik, vagy a mellékhatások elfogadhatatlanná nem válnak. Ha Önnél mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot, vagy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a kezelést (lásd a 2. pont "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részét).
- Az Ezmekly diszpergálódó tablettá formájában is elérhető. Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő készítményt.

Ha Ön (vagy gyermeke) hányt az Ezmekly bevétele után

Ha az Ezmekly bevétele után bármikor rosszul lett és hányt, ne vegyen be további adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha Ön (vagy gyermeke) a szükségesnél több Ezmeklyt vett be

Ha a szükségesnél több Ezmeklyt vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészehez.

Ha Ön (vagy gyermeke) elfelejti bevenni az Ezmeklyt

Ha elfelejtett bevenni egy adag Ezmeklyt, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a következő dózist a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön (vagy gyermeke) idő előtt abbahagyja az Ezmekly szedését

Ne hagyja abba az Ezmekly szedését, hacsak kezelőorvosa erre nem utasítja, mivel ez súlyosbíthatja az Ön állapotát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen mellékhatást tapasztal. Kezelőorvosa szüneteltetheti az Ezmekly-vel történő kezelést, amíg a tünetek nem javulnak és/vagy csökkentheti az alkalmazott adagot (lásd a 3. pontot: "Hogyan kell szedni").

Súlyos mellékhatások

Szemészeti problémák (gyakori: 10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

Az Ezmekly szemészeti problémákat okozhat felnőtteknél és gyermekeknél. E szemészeti problémák némelyike a szembe vezető véna elzáródásához (retinavéna elzáródás) vagy a szem különböző rétegeinek leválásához (retinális pigmenthám leválása) vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt homályos látást tapasztal, vagy bármilyen más látásváltozást észlel. Kezelőorvosa kérheti, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését, vagy szakorvoshoz utalhatja, ha olyan tünetek jelentkeznek Önnél, mint:

- homályos látás
- látásának egyéb változásai (például csökkent látás, színes pontok a látásban)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik.

Felnőttek

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1-et érinthet):

- bőrkiütés lapos, elszíneződött területtel vagy pattanásszerű dudorokkal (akneiform dermatitisz)
- hasmenés
- a főként a szívben, az agyban és a vázizomzatban található enzim, a kreatin-foszfokináz megnövekedett vérszintje
- hányinger (émelygés)
- rosszullét (hányás)
- izom- vagy csontfájdalom
- fáradtság, gyengeség vagy energiahány (kimerültség)
- gyomor (hasi) fájdalom
- székrekedés
- bőrkiütés
- fejfájás
- a májenzimek vérvizsgálat által kimutatott, megnövekedett szintje,
- a kéz vagy a láb duzzanata (perifériás ödéma)
- a szív által pumpált vér mennyiségének csökkenése (csökkent bal kamrai ejekciós frakció)
- száraz bőr
- viszketés
- hajhullás vagy ritkulás (alopecia)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1-et érinthet):

- a neutrofilek és leukociták (a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejtek típusai) számának csökkenése a vérben
- szájfekély (szájgyulladás)
- szájszárazság
- fertőzés a körmök körül (körömágygyulladás, paronychia)
- száraz vagy viszkető bőrkiütés (ekcéma)
- a hajszín változásai
- a hajszerkezet változásai

Gyermekegyógyászat

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1-et érinthet):

- a főként a szívben, az agyban és a vázizomzatban található enzim, a kreatin-foszfokináz megnövekedett vérszintje
- hasmenés
- bőrkiütés lapos, elszíneződött területtel vagy pattanásszerű dudorokkal (akneiform dermatitisz)
- izom- vagy csontfájdalom
- gyomor (hasi) fájdalom
- hányinger (émelygés)
- rosszullét (hányás)
- a szív által pumpált vér mennyiségének csökkenése (csökkent ejekciós frakció)
- fejfájás
- kiütés
- fertőzés a körmök körül (körömágygyulladás, paronychia)
- a neutrofilek és leukociták (a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejtek típusai) számának csökkenése a vérben
- szájfekély (szájgyulladás)
- a májenzimek vérvizsgálat által kimutatott, megnövekedett szintje,
- száraz bőr
- hajhullás vagy ritkulás (alopecia)
- száraz vagy viszkető bőrkiütés (ekcéma)
- viszketés
- a hajszín változásai
- fáradtság, gyengeség vagy energiahiány (kimerültség)
- székrekedés

Gyakori (10-ből legfeljebb 1-et érinthet):

- a hajszerkezet változása
- a kéz vagy a láb duzzanata (perifériás ödéma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ezmeklyt tárolni

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne dobja ki gyógyszerét a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ezmekly?

A készítmény hatóanyaga a mirdametinib.

Ezmekly 1 mg kemény kapszula
1 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ezmekly 2 mg kemény kapszula
2 mg mirdametinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd a 2. pontot: "Az Ezmekly nátriumot tartalmaz")
magnézium-sztearát (E572)

Kapszulahéj

zselatin (E441)
titán-dioxid (E171)
sárga vasoxid (E172)
brillantkék (E133)

Jelölőfesték

kálium-hidroxid (E525)
propilénglikol (E1520)
tisztított víz
sellakmáz (E904)
titán-dioxid (E171)

Milyen az Ezmekly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ezmekly 1 mg kemény kapszula (kapszula)

A kapszula halványzöld, átlátszatlan alsó és felső részből áll, a felső részen fehér tintával nyomtatott "MIR 1 mg" felirattal.

Ezmekly 2 mg kemény kapszula (kapszula)

A kapszula fehér, átlátszatlan testből és kékeszöld, átlátszatlan kupakból áll, a kupakon fehér tintával nyomtatott "MIR 2 mg" felirattal.

Az Ezmekly műanyag tartályokba van csomagolva, melyek gyermekbiztos, alumínium zárófóliás indukciós zárással vannak ellátva.

Az Ezmekly 1 mg-os kemény kapszulák egy 42 darab kapszulát tartalmazó tartályban vannak kisserelve, egy dobozban egy tartály található.

Az Ezmekly 2 mg-os kemény kapszulák egy 42 vagy 84 darab kapszulát tartalmazó tartályban vannak kisserelve, egy dobozban egy tartály található.

Nem feltétlenül mindegyik kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Németország

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ez a gyógyszer "feltételes jóváhagyást" kapott. Ez azt jelenti, hogy még több bizonyítékot kell szerezni erről a gyógyszerről. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerrel kapcsolatos új információkat, és ezt a betegájékoztatót szükség szerint frissíti.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tabletta mirdametinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön (vagy gyermeke) elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen ezt a betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz az Ön számára.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert kizárólag Önnek (vagy gyermekének) írták fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ezmekly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Amit Önnek (vagy gyermekének) az Ezmekly szedése előtt tudnia kell
3. Hogyan kell szedni az Ezmeklyt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ezmeklyt tárolni
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ezmekly és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ezmekly a mirdametinib nevű hatóanyagot tartalmazza, ami egy mitogén-aktivált protein-kináz (MEK) gátló.

Az Ezmeklyt plexiform neurofibromák kezelésére használják felnőttek, serdülők és 2 éves vagy idősebb gyermekek esetében, akik egy 1. típusú neurofibromatózis (NF1) nevű genetikai betegségben szenvednek.

Az NF1-ben szenvedő embereknél a neurofibromin nevű fehérjét kódoló gén mutációja (változása) áll fenn. Ez a fehérje elvesztéséhez vezet, ami lehetővé teszi, hogy a testben daganatok növekedjenek az idegeken. Az Ezmekly úgy működik, hogy blokkol bizonyos fehérjéket, amelyek részt vesznek a daganatos sejtek növekedésében, és ez várhatóan zsugorítja azokat.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan hat az Ezmekly, vagy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Amit Önnek (vagy gyermekének) az Ezmekly szedése előtt tudnia kell

Ne szedje az Ezmeklyt

Ha Ön (vagy gyermeke) allergiás a mirdametinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az Ezmekly szedése előtt, vagy ha az Ezmekly szedése közben a következők történnek Önnel (vagy gyermekével). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot, vagy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a kezelést:

Szemészeti problémák

Az Ezmekly szemészeti problémákat okozhat, melyek vaksághoz vezethetnek (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). A kezelést megelőzően, valamint a kezelés alatt rendszeresen szemész szakorvosnak kell ellenőriznie az Ön (gyermek) látását. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt homályos látása alakul ki, vagy bármilyen más látásváltozást észlel.

Szívproblémák

Az Ezmekly csökkentheti a szíve által pumpált vér mennyiségét (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). Az Ezmeklyvel végzett klinikai vizsgálatokban az ajánlott adag mellett ez nem okozott semmilyen tünetet, azonban fáradtságérzet jelentkezhet. Mondja el kezelőorvosának, ha kimerültnek érzi magát. Kezelőorvosa az Ezmeklyvel történő kezelés előtt és alatt ellenőrizni fogja, hogy mennyire jól működik a szíve.

Bőrkiütés

A bőrkiütések nagyon gyakoriak az Ezmekly alkalmazásakor, és súlyosak is lehetnek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőrkiütés jelentkezik, amely lehet dudoros vagy pattanásszerű (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"). Kezelőorvosa tanácsokkal láthatja el a bőrkiütés ellátásához, beleértve annak kezelését is (például krémmel).

Terhesség

Az Ezmekly szedése nem ajánlott terhesség alatt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy partnere teherbe esik a gyógyszer szedése alatt. Lásd a "Terhesség, szoptatás és termékenység" című részt.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

Ne adjon Ezmeklyt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek. Ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Ezmekly

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön (vagy gyermeke) az Ezmekly szedése alatt más gyógyszert szed, szedett vagy szedhet, beleértve a növényi gyógyszereket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Az Ezmekly szedése nem ajánlott terhesség alatt. Károsíthatja a születendő gyermeket.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa kérheti, hogy a kezelés megkezdése előtt végezzen terhességi tesztet.

Ön vagy partnere nem eshet teherbe a gyógyszer szedése alatt. Ha Ön fogamzóképes, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Lásd alább a "Fogamzásgátlás - információk nőknek és férfiaknak" című részt.

Ha Ön vagy partnere a kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Fogamzásgátlás - információk nőknek és férfiaknak

Ha Ön olyan nő, aki teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt és az utolsó adagot követő 6 hónapig. Ha Ön olyan férfi, akinek a partnere teherbe eshet, akkor a gyógyszer szedése alatt és az utolsó adagot követő 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Nem ismert, hogy az Ezmekly csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy partnere hormonális fogamzásgátlót szed, mivel kezelőorvosa javasolhatja a fogamzásgátlás egy második formájának (például óvszer) használatát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Ezmekly átjut-e az anyatejbe. A szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. Ne szoptasson, ha az Ezmeklyt szedi, illetve az Ezmekly utolsó adagját követő egy hétig.

Termékenység (gyermekvállalási képesség)

Az Ezmekly csökkentheti a nők és férfiak termékenységét. A kezelés megkezdése előtt ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ezmekly mellékhatásokat okozhat, köztük kimerültséget (fáradtságérzetet vagy gyengeséget) és homályos látást (lásd a 4. pontot: "Lehetséges mellékhatások"), amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen vagy kezeljen gépeket, ha fáradtnak érzi magát, vagy ha látási problémái vannak (például homályos látás).

Az Ezmekly nátriumot tartalmaz

Minden diszpergálódó tabletta kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz (a konyhasó/étkezési só fő összetevője), azaz gyakorlatilag "nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni az Ezmeklyt

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevennie?

Kezelőorvosa az Ön (vagy gyermeke) testmagassága és testtömege alapján fogja meghatározni az Ön (vagy gyermeke) számára megfelelő adagot. A maximális ajánlott adag napi 8 mg (4 mg 12 óránként). Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy hány Ezmekly tablettát kell bevennie.

Hogyan kell bevenni

- Az Ezmeklyt naponta kétszer kell bevenni, körülbelül 12 óra különbséggel. Ezt a gyógyszert 21 napig minden nap szedje, majd 7 napig hagyja abba a szedését. Minden 28 napos időszakot kezelési ciklusnak nevezünk.
- Az Ezmeklyt étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.
- Ezt a gyógyszert a kezelési ciklusok során addig szedheti, amíg a betegsége nem rosszabbodik, vagy a mellékhatások elfogadhatatlanná nem válnak. Ha Önnél mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenteni az adagot, vagy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a kezelést (lásd a 2. pont "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részét).

A diszpergálható tabletták szedhetőek:

- 1) Egészben, ivóvízzel lenyelve. A tablettákat nem szabad több részre szétvágni.

VAGY

- 2) Ivóvízben eloszlatva. Kövesse az alábbi utasításokat a tabletta szuszpendálásához:
 - a) A gyógyszer elkészítéséhez és beadásához az orvos vagy a gyógyszerész által biztosított adagoló poharat (és szükség esetén egy 10 ml-es fecskendőt) lehet használni.
 - b) Az előírt számú diszpergálódó tablettát kis mennyiségű (kb. 5-10 ml) ivóvízben keverje el az adagoló pohárban.
 - c) Óvatosan keverje össze, hogy ne maradjanak csomók. Vigyázzon, hogy ne öntsön ki gyógyszert. A gyógyszer fehér és zavaros lesz.
 - d) Adja be szájon át az elkészített gyógyszert. Alternatívaként a gyógyszer az adagoló pohárból egy fecskendőbe is felszívható és beadható.
 - e) A szuszpenzió lenyelése után előfordulhat, hogy az adagoló pohárban vagy a fecskendőben még mindig marad némi gyógyszer (maradék), amelyet nehéz észrevenni.
 - f) Öblítse át a tartályt további kis mennyiségű (kb. 5-10 ml) ivóvízzel, és adja be azt is.
 - g) A diszpergálódó tabletta diszpergálásához csak vizet szabad használni.

VAGY

3) Tápszondán át beadva

- a) Az Ezmekly szuszpenzió tápszondán keresztül történő beadása előtt mindig beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell mutatnia Önnek, hogy hogyan kell az Ezmekly szuszpenziót tápszondán keresztül beadni.
- b) Az Ezmekly szuszpenzió 8 Fr vagy annál nagyobb átmérőjű nazogasztrikus (NG) vagy gyomorszondán (G) keresztül adható be.
- c) Csak polivinil-kloridból (PVC) vagy poliuretánból (PUR) készült tápszondákat használjon.
- d) Szüksége lehet egy ENFIT-adapterre, hogy a fecskendőt a tápszondához tudja csatlakoztatni.
- e) Kövesse a fenti lépéseket a tablettá megfelelő feloldásához.
- f) Miután a tablettát 5-10 ml vízben eloszlatta, a szájon át alkalmazható szuszpenziót az adagoló pohárból egy fecskendőbe kell felszívni.
- g) Lassan nyomja be a szuszpenziót a tápszondába, miközben a fecskendőt vízszintes helyzetben tartja.
- h) Használjon még 5-10 ml vizet a pohár kiöblítéséhez, majd az öblített folyadékot szívja fel a fecskendőbe, és lassan nyomja a tápszondába.
- i) Az Ezmekly szuszpenzió beadása előtt és után közvetlenül a gyártó utasításainak megfelelően öblítse át a tápszondát.

Ha Ön (vagy gyermeke) hányt az Ezmekly bevétele után

Ha az Ezmekly bevétele után bármikor rosszul lett és hányt, ne vegyen be további adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha Ön (vagy gyermeke) a szükségesnél több Ezmekly-t vett be

Ha a szükségesnél több Ezmeklyt vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha Ön (vagy gyermeke) elfelejti bevenni az Ezmekly-t

Ha elfelejtett bevenni egy adag Ezmeklyt, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a következő dózist a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön (vagy gyermeke) idő előtt abbahagyja az Ezmekly szedését

Ne hagyja abba az Ezmekly szedését, hacsak kezelőorvosa erre nem utasítja, mivel ez súlyosbíthatja az Ön állapotát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen mellékhatást tapasztal. Kezelőorvosa szüneteltetheti az Ezmekly-vel történő kezelést, amíg a tünetek nem javulnak és/vagy csökkentheti az alkalmazott adagot (lásd a 3. pontot: "Hogyan kell szedni").

Súlyos mellékhatások

Szemészeti problémák (gyakori: 10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

Az Ezmekly szemészeti problémákat okozhat felnőtteknél és gyermekeknél. E szemészeti problémák némelyike a szembe vezető véna elzáródásához (retinavéna elzáródás) vagy a szem különböző rétegeinek leválásához (retinális pigmenthám leválása) vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt homályos látást tapasztal, vagy bármilyen más látásváltozást észlel. Kezelőorvosa kérheti, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését, vagy szakorvoshoz utalhatja, ha olyan tünetek jelentkeznek Önnél, mint:

- homályos látás
- látásának egyéb változásai (például csökkent látás, színes pontok a látásban)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik.

Felnőttek

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1-et érinthet):

- bőrkiütés lapos, elszíneződött területtel vagy pattanásszerű dudorokkal (akneiform dermatitisz)
- hasmenés
- a főként a szívben, az agyban és a vázizomzatban található enzim, a kreatin-foszfokináz megnövekedett vérszintje
- hányinger (émelygés)
- rosszullet (hányás)
- izom- vagy csontfájdalom
- fáradtság, gyengeség vagy energiahiány (kimerültség)
- gyomor (hasi) fájdalom
- székrekedés
- bőrkiütés
- fejfájás
- a májenzimek vérvizsgálat által kimutatott, megnövekedett szintje,
- a kéz vagy a láb duzzanata (perifériás ödéma)
- a szív által pumpált vér mennyiségének csökkenése (csökkent bal kamrai ejekciós frakció)
- száraz bőr
- viszketés
- hajhullás vagy ritkulás (alopecia)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1-et érinthet):

- a neutrofilek és leukociták (a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejtek típusai) számának csökkenése a vérben
- szájfekély (szájgyulladás)
- szájszárazság
- fertőzés a körmök körül (körömágygyulladás, paronychia)
- száraz vagy viszkető bőrkiütés (ekcéma)
- a hajszín változásai
- a hajszerkezet változásai

Gyermekegyógyászat

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1-et érinthet):

- a főként a szívben, az agyban és a vázizomzatban található enzim, a kreatin-foszfokináz megnövekedett vérszintje
- hasmenés
- bőrkiütés lapos, elszíneződött területtel vagy pattanásszerű dudorokkal (akneiform dermatitisz)
- izom- vagy csontfájdalom
- gyomor (hasi) fájdalom
- hányinger (émelygés)
- rosszullet (hányás)
- a szív által pumpált vér mennyiségének csökkenése (csökkent ejekciós frakció)
- fejfájás
- kiütés
- fertőzés a körmök körül (körömágygyulladás, paronychia)

- a neutrofilek és leukociták (a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejtek típusai) számának csökkenése a vérben
- szájfekély (szájgyulladás)
- a májenzimek vérvizsgálat által kimutatott, megnövekedett szintje,
- száraz bőr
- hajhullás vagy ritkulás (alopecia)
- száraz vagy viszkető bőrkiütés (ekcéma)
- viszketés
- a hajszín változásai
- fáradtság, gyengeség vagy energiahiány (kimerültség)
- székrekedés

Gyakori (10-ből legfeljebb 1-et érinthet):

- a hajszerkezet változása
- a kéz vagy a láb duzzanata (perifériás ödéma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ezmeklyt tárolni

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tabletta/tabletták vízben történő diszpergálása után a szuszpenzió 6 órán keresztül stabil.

Ne dobja ki gyógyszerét a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ezmekly?

A készítmény hatóanyaga a mirdametinib.

1 mg mirdametinibet tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Egyéb összetevők:

mikrokristályos cellulóz (E460)

kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd a 2. pontot: "Az Ezmekly nátriumot tartalmaz")

szukralóz (E955)

magnézium-sztearát (E572)

Szólóaroma

szárított glükóz folyadék
természetes íz
módosított kukoricakeményítő (E1422)
triacetin (E1518)

Milyen az Ezmekly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ezmekly 1 mg diszpergálódó tableta
Ovális, fehér vagy törtfehér diszpergálódó tableta 6 mm × 9 mm, egyik oldalán "S"
dombornyomással.

Az Ezmekly műanyag tartályokba van csomagolva, melyek gyermekbiztos, alumínium zárófóliás
indukciós zárással vannak ellátva. A tartályok pamuttekercset tartalmaznak.

Az Ezmekly 1 mg-os diszpergálódó tabletták egy 42 vagy 84 darab diszpergálódó tablettát tartalmazó
tartályban vannak kiszerezve, egy dobozban egy tartály található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Németország

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ez a gyógyszer "feltételes jóváhagyást" kapott. Ez azt jelenti, hogy még több bizonyítékot kell
szerezni erről a gyógyszerről. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a
gyógyszerrel kapcsolatos új információkat, és ezt a betegájékoztatót szükség szerint frissíti.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.