

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ezmekly 1 mg hörð hylki
Ezmekly 2 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Ezmekly 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af mirdametinibi.

Ezmekly 2 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af mirdametinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Ezmekly 1 mg hörð hylki

Hylki af stærð 3 (u.þ.b. 16 mm × 6 mm) með ljósgrænum, ógegnisæjum botni og loki með áletruninni „MIR 1 mg“ prentað með hvítu bleki.

Ezmekly 2 mg hörð hylki

Hylki af stærð 1 (u.þ.b. 19 mm × 7 mm) með hvítum ógegnisæjum botni og blágrænu ógegnisæju loki með áletruninni „MIR 2 mg“ prentað með hvítu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ezmekly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á óskurðækum góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN), með einkennum, hjá börnum og fullorðnum sjúklingum 2 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með æxli sem tengjast taugatrefjaæxlageri af gerð 1 á að hefja meðferð með Ezmekly.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Ezmekly er 2 mg/m² líkamsyfirborðs, tvisvar á dag (u.þ.b. á 12 klst. fresti) í 21 dag í byrjun hvernar 28 daga lotu. Hámarksskammtur er 4 mg tvisvar á dag (sjá töflu 1).

Fyrir börn á aldrinum 2 til < 6 ára og fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst hylki í heilu lagi er Ezmekly einnig fáanlegt sem 1 mg dreifitöflur sem hægt er að dreifa í vatni. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð minna en 0,40 m² hefur ekki verið staðfestur.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur samkvæmt líkamsyfirborði

Líkamsyfirborð	Ráðlagður skammtur
0,40 til 0,69 m ²	1 mg tvisvar á dag
0,70 til 1,04 m ²	2 mg tvisvar á dag
1,05 til 1,49 m ²	3 mg tvisvar á dag
≥ 1,50 m ²	4 mg tvisvar á dag

Meðferðarlengd

Meðferð með Ezmekly skal halda áfram þar til framvinda góðkynja taugatrefjaæxla (PN) versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Skammtur sem gleymdist

Ef skammtur af Ezmekly gleymist, á ekki að taka viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að halda áfram með næsta áætlaða skammt.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku Ezmekly á ekki að taka viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka næsta skammt samkvæmt áætluninni. Meðhöndla skal uppköst eins og klínísk ábending er fyrir, þar með talin notkun ógleðilyfja.

Skammtaaðlögun

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé og/eða minnka skammtinn eða hætta meðferð með Ezmekly varanlega á grundvelli öryggis og þols hvers og eins (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ráðlagða minnkun skammta er að finna í töflu 2. Hætta skal meðferð varanlega hjá sjúklingum sem þola ekki Ezmekly eftir eina skammtaminnkun.

Tafla 2: Ráðlögð skammtaminnkun

Yfirborðsflatarmál líkama	Minnkaður skammtur	
	Morgunn	Kvöld
0,40 to 0,69 m ²	1 mg einu sinni á dag	
0,70 to 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 to 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Meðhöndlun sjúklinga í samræmi við aukaverkanir sem tengjast lyfinu eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3: Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Alvarleiki aukaverkana ^a	Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir Ezmekly
Eiturverkun á augu (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
Stig ≤ 2	Meðferð haldið áfram. Íhugið augnlæknisskoðun á 2 til 4 vikna fresti þar til bati næst.
Stig ≤ 3	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Ef bati næst ≤14 dögum skal halda áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2). Ef bati næst eftir >14 daga skaltu íhuga að hætta meðferð.
Einkennalaust litþekjulos í sjónhimnu (RPED)	Meðferð haldið áfram. Mat á augum skal fara fram á 3ja vikna fresti þar til bati næst.
Litþekjulos í sjónhimnu með einkennum	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Sjónubláæðalokun (RVO)	Hætta meðferð varanlega.
Minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
Einkennalaus, alger minnkun á LVEF innan við 20% frá upphafsgildi og hærra en neðri eðlileg mörk	Meðferð haldið áfram.
Einkennalaus, alger minnkun á LVEF um 10% eða meira frá upphafsgildi og er minna en neðri eðlileg mörk.	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Fyrir hvaða sem er algera minnkun á LVEF 20% eða meira frá upphafsgildi.	Hætta meðferð varanlega.
Eiturverkun í húð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
1. eða 2. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Meðferð haldið áfram.
Óviðunandi 2. eða 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
3. eða 4. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	
Óviðunandi af stigi 2 eða 3	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minni skammt (sjá töflu 2).
Stig 4	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minni skammt (sjá töflu 2). Íhuga skal að hætta meðferð.

^a Í samræmi við viðmið National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) útgáfu 5.0

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir sjúklinga sem eru 65 ára eða eldri. Klínískar upplýsingar um sjúklinga 65 ára og eldri eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi á grundvelli lyfjahvarfagreiðingu þýðis. Ezmekly hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL ≥ 15 til < 30 ml/mín.) eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, og því er ekki hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín > ULN til 1,5 x ULN eða heildarbilirúbín ≤ ULN og ASAT > ULN), byggt á lyfjahvarfagreiðingu þýðis. Ezmekly hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrastarfsemi og því er ekki hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ezmekly hjá börnum yngri en 2 ára. Engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ezmekly er til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ezmekly hylkin á að gleypa í heilu lagi með vatni. Ekki má tryggja, brjóta eða opna hylkin til að tryggja að fullur skammtur sé gefinn.

Fyrir börn á aldrinum 2 til <6 ára og fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst heil hylki, er Ezmekly einnig fánlegt sem 1 mg dreifitafla sem hægt er að dreifa í vatni. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Ezmekly dreifitöflur fyrir lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á augu

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna allar nýjar sjóntruflanir. Algengt var að tilkynnt var um sjónubláæðalokun (RVO) og litþekjulos í sjónhimnu (RPED) hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu Ezmekly í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gera alhliða augnlæknisfræðilegt mat áður en meðferð er hafin, með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur og hvenær sem sjúklingur tilkynnir um nýjar eða versnandi sjónbreytingar eins og þokusýn hjá börnum, unglingum og fullorðnum. Vegna aukaverkana í augum skal gera hlé á meðferð með mirdametini og síðan minnka skammtinn eða hætta meðferð varanlega á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar. Ef sjónubláæðalokun (RVO) greinist á að hætta meðferð með mirdametini varanlega. Ef litþekjulos í sjónhimnu (RPED) með einkennum greinist, skal gera hlé á meðferð með mirdametini þar til einkenni hverfa og minnka skammtinn þegar meðferð er hafin að nýju. Hjá sjúklingum sem greinast með litþekjulos í sjónhimnu (RPED) án skertrar sjónskerpu má halda meðferð áfram en augnskoðun skal fara fram á 3 vikna fresti þar til bati næst (sjá kafla 4.2).

Minnskað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF)

Einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) $\geq 10\%$ frá upphafsgildum kom fram hjá 16% fullorðinna sjúklinga og 27% barna í ReNeu rannsókninni. Öll tilvik minnkunar á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá fullorðnum eða börnum í klínísku rannsóknunum voru einkennalaus (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með sögu um skert útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) eða útfallshlutfall í upphafi undir eðlilegum neðri mörkum (LLN) hafa ekki verið rannsakaðir. Útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) á að meta með hjartaómun áður en meðferð er hafin til að staðesta upphafsgildi, á 3ja mánaða fresti fyrsta árið, síðan eins og við á klínískt. Áður en meðferð hefst eiga sjúklingar að vera með útfallshlutfall yfir eðlilegum neðri mörkum (LLN).

Hægt er að ráða bót á minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á húð

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á húð, þ.m.t. útbrot (þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík), þurr húð, kláði, exem og breytingar á hári í ReNeu rannsókninni (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar skulu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þeir finna fyrir húðviðbrögðum. Stuðningsmeðferð, t.d. notkun mýkjandi krems, skal hefjast við fyrstu teikn um eiturverkanir á húð. Gera skal hlé á meðferð með mirdametini, minnka skammtinn eða hætta meðferð varanlega á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar (sjá kafla 4.2).

Hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum

Ekki var hægt að útiloka hugsanlega hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum við klíniska útsetningu (sjá kafla 5.3).

Konur sem geta orðið barnshafandi/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Mirdametini er ekki ráðlagt konum sem geta orðið barnshafandi sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.5 og 4.6). Bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingum (þegar möguleiki er á þungun) skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar klínískar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar (sjá kafla 5.2).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf mirdametini

In vitro rannsóknir sýndu að mirdametini umbrotar fyrir tilstilli fjölda úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) og karboxýlesterasa (CES) ensíma. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar sem meta áhrif öflugs virkis og hemils þessara ensíma. Því skal gæta varúðar þegar mirdametini er notað samhliða lyfjum sem vitað er að annað hvort örva eða hamlar þessi ensím: próbenesíð, díklófenak (UGTs hemlar), rifampicín (UGT hvati) (sjá kafla 5.2).

Áhrif mirdametini á lyfjahvörf annarra lyfja

Hormónagetnaðarvörn

Áhrif mirdametini á útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörn með altæka verkun hafa ekki verið metin. Því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn með altæka verkun að nota hindrandi vörn til viðbótar (sjá kafla 4.6).

Áhrif lyfja sem draga úr magasýru á mirdametini

Ekki er búist við að samhliða notkun mirdametini og prótónpumpuhemla, sýrubindandi lyfja eða H₂-viðtakablokka hafi klíniska þýðingu þar sem leysni mirdametini er ekki háð sýrustigi (pH). Ezmekly má nota samhliða lyfjum sem breyta sýrustigi í maga (þ.e. H₂-viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar) án takmarkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Konum sem geta orðið þungaðar skal bent á að Ezmekly geti valdið fósturskaða og að forðast að verða þungaðar á meðan þær fá Ezmekly. Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin. Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingum (þegar möguleiki er á þungun) skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð standur og í 6 mánuði og 3 mánuði, í sömu röð, eftir síðasta skammtinn. Áhrif mirdametínibs á útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum með altæka verkun hafa ekki verið metin, því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn með altæka verkun að nota hindrandi vörn til viðbótar.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mirdametínibs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ezmekly á hvorki að nota á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvörn. Ef kvenkyns sjúklingur eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings sem fær Ezmekly verður þunguð skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort mirdametínib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti, því skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Ezmekly standur og ekki að hefja hana aftur fyrr en 1 viku eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum hjá dýrum getur Ezmekly skert frjósemi hjá karl- og kvendýrum þegar möguleiki er á þungun. Ekki er vitað hvort áhrifin á æxlunarfæri karlkyns og kvenkyns hjá dýrum geti gengið til baka (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif mirdametínibs á frjósemi manna. Hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ezmekly getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu og þokusýn meðan á meðferð með mirdametínibi standur (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum skulu gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í hópi fullorðinna sjúklinga með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er þrymlabólulík húðbólga (83%), niðurgangur (55%), ógleði (55%), aukinn kreatínínasi í blóði (47%), stoðkerfisverkir (41%), uppköst (37%) og þreyta (36%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt hjá >1 fullorðnum sjúklingum voru þrymlabólulík húðbólga, niðurgangur, ógleði, útbrot og uppköst. Tilkynnt var um eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir: kviðverkir (3%), stoðkerfisverkir (1,3%) og sjónubláðalokun (1,3%).

Í hópi sjúklinga sem eru börn með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er aukinn blóðkreatínínasi (59%), niðurgangur (53%), þrymlabólulík húðbólga (43%), stoðkerfisverkir (41%), kviðverkir (40%), uppköst (40%) og höfuðverkur (36%). Eftirfarandi alvarleg aukaverkun var tilkynnt: stoðkerfisverkir (1,7%).

Tafla með aukaverkunum

Öryggi mirdametínibs hefur verið ákvarðað í kjölfar mats á samanlögðum öryggishópi 75 fullorðinna og 58 barna sem fengu 2 mg/m² tvisvar á dag í 21 dag í byrjun hvers 28 daga lotu. Þessi hópur sjúklinga samanstóð af 114 sjúklingum (58 fullorðnum, 56 börnum) í ReNeu (lykilgagnasafninu) og 19 sjúklingum (17 fullorðnir, 2 börn) í NF-106.

Í hópi fullorðinna (N = 75) var miðgildi heildarlengdar mirdametínibs meðferðar 18,7 mánuðir (bil: 0,4 til 45,6 mánuðir).

Í hópi barna (N = 58, þar á meðal 32 sjúklingar á aldrinum ≥ 2 til 11 ára), var miðgildi heildarlengd mirdametínibs meðferðar 21,9 mánuðir (bil: 1,6 til 40,1 mánuður).

Tafla 4 sýnir aukaverkanirnar sem komu fram hjá öryggisþýðinu.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokki. Innan hvers líffæraakerfið er kjörheitum raðað eftir lækkandi tíðni og síðan með minnkandi alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1 000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Tafla 4. Tilkynntar aukaverkanir í öryggisþýði

Líffæraakerfi skv. MedDRA flokkun	Aukaverkun (MedDRA)	Sameinaður hópur fullorðinna (N=75)		Börn (N=58)	
		Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikastig)	Tíðni 3.stigs CTCAE aukaverkana og alvarlegri	Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikastig)	Tíðni 3.stigs CTCAE aukaverkana og alvarlegri
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Naglgerðisbólga	Algengar (3%)	-	Mjög algengar (33%)	-
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (16%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (36%)	Algengar (2%)
Augu	Þokusjón	Algengar (9%)	-	Algengar (7%)	-
	Sjónubláæðalokun	Algengar (3%)	Algengar (1%)	-	-
	Litþekjulos í sjónhimnu (RPED)	Algengar (1%)	-	-	-
Meltingarkerfi	Niðurgangur	Mjög algengar (55%)	-	Mjög algengar (53%)	Algengar (5%)
	Ógleði	Mjög algengar (55%)	-	Mjög algengar (29%)	-
	Uppköst	Mjög algengar (37%)	-	Mjög algengar (40%)	-
	Kviðverkir ^a	Mjög algengar (20%)	Algengar (4%)	Mjög algengar (40%)	Algengar (3%)

	Hægðatregða	Mjög algengar (19%)	-	Mjög algengar (10%)	-
	Munnþurrkur	Algengar (7%)	-	-	-
	Munnbólga ^b	Algengar (5%)	-	Mjög algengar (19%)	-
Húð og undirhúð	Þrymlabólulík húðbólga	Mjög algengar (83%)	Algengar (7%)	Mjög algengar (43%)	Algengar (2%)
	Útbrot ^c	Mjög algengar (17%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (33%)	Algengar (2%)
	Þurr húð	Mjög algengar (13%)	-	Mjög algengar (17%)	-
	Hárleysi	Mjög algengar (12%)	-	Mjög algengar (14%)	-
	Kláði	Mjög algengar (13%)	-	Mjög algengar (12%)	-
	Exem	Algengar (3%)	-	Mjög algengar (14%)	-
	Breytingar á hárlit	Algengar (1%)	-	Mjög algengar (12%)	-
	Óeðlileg áferð hárs	Algengar (1%)	-	Algengar (5%)	-
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir ^d	Mjög algengar (41%)	Algengar (7%)	Mjög algengar (41%)	Algengar (2%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (36%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (12%)	-
	Bjúgur á útlimum ^e	Mjög algengar (12%)	-	Algengar (5%)	-
Rannsóknar-niðurstöður	Hækkun kreatínfósókínas a í blóði	Mjög algengar (47%)	Algengar (3%)	Mjög algengar (59%)	Algengar (5%)
	ASAT hækkun	Mjög algengar (16%)	-	Algengar (9%)	-
	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði	Mjög algengar (14%)	-	Mjög algengar (24%)	-
	Minnkað útfallshlutfall	Mjög algengar (12%)	-	Mjög algengar (26%)	Algengar (2%)
	Daufkyrningafæð	Algengar (8%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (30%)	Mjög algengar (11%)

	Fækkun á hvítkornum	Algengar (7%)	-	Mjög algengar (39%)	-
	ALAT hækkun	Algengar (7%)	-	Mjög algengar (21%)	-

^a Kviðverkir ná yfir kviðverki og kviðverki efri hluta.

^b Munnbólga felur í sér munnbólgu, munnsár, munnangur.

^c Útbrot fela í sér útbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með greftri, roðapöt, upphleypt útbrot, flögnunarútbrot, bóla, dröfnótt útbrot, kláðaútbrot.

^d Stoðkerfisverkir fela í sér stoðkerfisverki, vöðvaverkir, verkir í útlimum, bakverkir, stoðkerfisverkir í brjósti, verkir í hálsi, brjóstverkir sem ekki tengjast hjarta, liðverkir, beinverkir.

^e Bjúgur í útlimum felur í sér þrota í útlimum.

Lýsingar á völdum aukaverkunar

Eiturverkun í auga

Í ReNeu rannsókninni sást sjónubláðalokun (RVO) hjá 3% fullorðinna sjúklinga, þar á meðal 3. stigs sjónubláðalokun (RVO) hjá 1,7% sjúklinga sem leiddi til varanlegrar stöðvunar meðferðar.

Einkennalaus 1. stigs litþekjulos í sjónhimnu (RPED) kom fram hjá 1,7% sjúklinga og var meðhöndlað án skammtabreytinga. Þokusýn var tilkynnt af 12% fullorðinna sjúklinga. Miðgildi tíma þar til eiturverkanir í augu komu fyrst fram hjá fullorðnum voru 147 dagar. Miðgildi tími bata var 267 dagar. Hjá fullorðnum greindu 38% sjúklinga frá því að eiturverkanir í augum gengju til baka, en 25% greindu frá því að tilvik gengju til baka með fylgikvillum.

Tilkynnt var um þokusýn hjá 7% barna. Miðgildi tíma þar til þokusýn kom fyrst fram var 161 dagar hjá börnum. Miðgildi tími þar til bati kom fram var 29 dagar. Öll börn greindu frá þokusýn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF)

Í ReNeu rannsókninni var greint frá einkennalausri minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá 16% fullorðinna. Af þessum sjúklingum tilkynnti aðeins einn um útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) í < 50%, sem leiddi til þess að meðferð var hætt og gildu fór í eðlilegt horf. Af þeim fullorðnu sjúklingum sem eftir voru með minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF), var gert skammtahlé hjá fimm sjúklingum og einn sjúklingur minnkaði skammtinn. Miðgildi tíma þar til minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) kom fyrst fram hjá fullorðnum voru 70 dagar. Minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) gekk til baka hjá 89% fullorðinna sjúklinga.

Í ReNeu rannsókninni var greint frá einkennalausri minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá 27% barna. Af þessum sjúklingum tilkynnti einn um útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) í < 50%, sem fór aftur í eðlilegt gildi án skammtabreytinga. Einn sjúklingur var með 3. stigs minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) sem gekk yfir án skammtabreytinga og skammtahlé var gert hjá öðrum sjúklingi með 2. stigs minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF). Tilvik þeirra 12 sem eftir voru með minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) voru af stigi 2 og ekki var gripið til aðgerða með rannsóknarmeðferð sem svar við neinu af þessum tilfellum. Miðgildi tíma þar til minnkun á útfalli vinstra slegils (LVEF) hófst fyrst hjá börnum voru 132 dagar. Minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) gekk til baka hjá 67% barna (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Eituráhrif á húð

Í ReNeu rannsókninni komu fram þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) hjá 90% fullorðinna sjúklinga. 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot komu fram hjá 9% og 1,7% fullorðinna sjúklinga, í sömu röð. Útbrot leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 10% fullorðinna og skammtaminnkun varð hjá 10% fullorðinna. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fyrst fram var 9 dagar hjá fullorðnum sjúklingum. Miðgildi tíma þar til bati kom fram var 115 dagar. Hjá þessum fullorðnu sjúklingum greindu 33 (64%) frá því að útbrotin minnkuðu, 3 (6%) greindu frá bata en með fylgikvillum og 8 (15%) sögðu að útbrotin væru að hverfa.

Í ReNeu rannsókninni komu fram þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) hjá 70% barna. 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) komu fram hjá 1,8% og 1,8%, í sömu röð. Útbrot leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 4% barna og skammtaminnkun varð hjá 4% barna. Þrymlabólulík húðbólga kom oftast fram hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára, en önnur útbrot komu oftast fram hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 11 ára. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fyrst fram hjá börnum var 15 dagar. Miðgildi tíma þar til bati kom fram voru 155 dagar. Hjá þessum börnum greindu 27 (69%) frá því að útbrotin gengu til baka og 3 (8%) sögðu að útbrotin væru að hverfa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Stoðkerfisverkir

Í ReNeu rannsókninni var tilkynnt um stoðkerfisverki (þar með talið stoðkerfisverki, vöðvaverki, verki í útlimum, bakverk, stoðkerfisverkir fyrir brjósti, hálsverkir, brjóstverkir sem ekki tengjast hjarta, liðverkir og beinverkir) hjá 41% fullorðinna og 41% barna. Lyf sem gefin voru samhliða til að meðhöndla stoðkerfisverki voru bólgueyðandi gigtarlyf, verkjalyf sem ekki eru ópíóíð og sykursterar. Meðhöndla skal stoðkerfisverki eins og klínískar leiðbeiningar mæla fyrir um.

ASAT og ALAT hækkun

Í ReNeu rannsókninni sáust auknar breytingar á rannsóknargildum á ALAT hjá 9% fullorðinna og 21% barna. Auknar breytingar á rannsóknargildum á ASAT komu fram hjá 18% fullorðinna og 9% barna. Öll tilvik voru væg til í meðallagi alvarleg og engin 3. stigs tilvik voru tilkynnt. Aukning á ALAT og ASAT leiddi ekki til þess að meðferðir voru stöðvaðar, skammtaminnkunar eða hléa. Fylgjast skal með og hafa stjórn á hækkunum á ALAT og ASAT eins og ar leiðbeiningar mæla fyrir um.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Það er engin sérstök meðferð við ofskömmun. Ef ofskömmun á sér stað skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og veita sjúklingi stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Skilun er árangurslaus við meðferð við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; MEK-hemlar, ATC-flokkur: L01EE05.

Verkunarháttur

Mirdametinib er sértækur, ósamkeppnishæfur hemill MEK 1 og 2 (mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2)). Mirdametinib hindrar MEK virkni og RAS-RAF-MEK ferlið (rat sarcoma (RAS)-rapidly accelerataed fibrosarcoma (RAF)-MEK pathway). Þess vegna getur MEK hömlun blokkað fjölgun og lifun æxlisfrumna sem eru með virkjað RAF-MEK-ERK ferli.

Klínísk verkun

Verkun mirdametinibs var metin hjá 114 sjúklingum í ReNeu, fjölsetra, opinni, einarma, 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum ≥ 2 ára með NF1-PN sem er óskurðtækt með einkennum sem veldur verulegri sjúkdómsbyrði. Óskurðtækt PN var skilgreint sem PN sem ekki var hægt að fjarlægja að fullu með skurðaðgerð án hættu á allmikilli sjúkdómsbyrði þar sem það er umlukið eða mjög nálægt mikilvægu líffæri, vegna íferðar eða mikillar æðabáttinn PN. Sjúklingar fengu Ezmekly 2 mg/m² til

inntöku tvisvar á dag í 21 dag í byrjun hverrar 28 daga lotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óviðunandi eiturvefkanir komu fram.

Alls fengu 58 fullorðnir sjúklingar Ezmekly. Miðgildi aldurs var 34,5 ár (á bilinu 18 til 69 ár); 85% voru hvítir, 64% voru konur og 3,4% voru eldri en 65 ára. Um það bil helmingur sjúklinganna (53%) var með versnandi PN við upphaf rannsóknarinnar, 48% með æxli í höfði og hálsi og 69% höfðu áður farið í aðgerð. Allir sjúklingar höfðu umtalsverða sjúkdómsbyrði. Algengustu sjúkdómarnir sem greint var frá voru verkir (90%), lýti eða meiriháttar afmyndun (52%) og hreyfitruflun (40%).

Alls fengu 56 barnasjúklingar Ezmekly; 57% voru á aldrinum 2 til 11 ára og 43% voru á aldrinum 12 til 17 ára. Miðgildi aldurs var 10,0 ár (á bilinu 2 til 17 ár); 66% voru hvítir og 54% konur. Helmingur þátttakenda (50%) var með æxli í höfði og hálsi, flestir þátttakendur voru með versnandi PN við upphaf rannsóknarinnar (63%) og 36% höfðu áður farið í aðgerð. Meirihluti sjúklinga (96%) var með verulega sjúkdómsbyrði. Algengustu sjúkdómarnir sem greint var frá voru verkir (70%), lýti eða meiriháttar afmyndun (50%) og hreyfitruflun (27%).

Aðalendapunktur verkunar var staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR), skilgreint sem hlutfall sjúklinga með fulla svörun (brothvarf mark-PN) eða staðfesta hlutasvörun ($\geq 20\%$ rúmmálsminnkun á PN staðfest með mati á æxli á um það bil fjórðu hverri lot innan 2-6 mánaða í 24 lotu meðferðarfasanum). Staða æxlissvörunar var metin með blindri óháðri miðlægi endurskoðun (BICR) um það bil á fjögurra lota fresti með segulómun. Hlutlæg svörunartíðni var metin samkvæmt REiNS viðmiði með mati sem var framkvæmt tvisvar samfelld á hlutasvörun eða fullri svörun með BICR innan 2-6 mánaða í 24 lotu meðferðarfasa.

Auka verkunarmarkmið var að ákvarða lengd svörunar hjá sjúklingum sem náðu staðfestri hlutlægi svörun.

Niðurstöður um verkun er að finna í töflu 5. Miðgildi tíma þar til svörun hófst voru 7,8 mánuðir (bil: 4,0 mánuðir til 19,0 mánuðir) fyrir fullorðna hópinn og 7,9 mánuðir (bil: 4,1 mánuður til 18,8 mánuðir) fyrir barnahópinn. Miðgildi svarlengdar náðist ekki fyrir hvorugt þýðið.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar í ReNeu-rannsókninni

	Fullorðnir (N=58)	Börn (N=56)
Staðfest hlutlægt svörunartíðni samkvæmt REiNS með BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% Öryggishlutfall ^c	(29, 55)	(38, 65)
Staðfest full svörun, n (%)	0	0
Staðfest hlutasvörun, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Lengd svörunar		
DoR ≥ 12 mánuðir ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 mánuðir ^d	12 (50%)	14 (48%)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; BICR = blinduð óháð miðlæg endurskoðun; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = lengd svörunar

^a Staðfest hlutlæg svörun var skilgreind sem samhliða mat sem var framkvæmt tvisvar samfelld á hlutasvörun eða heildarsvörun metin af BICR innan 2-6 mánaða í 24-lota meðferðarfasa.

^b Sjúklingar sem fengu ekki mat á upphafsgildum með segulómun eða enga staðfesta hlutlæga svörun voru flokkaðir sem sjúklingar sem svöruðu ekki.

^c Fengið með Clopper-Pearson nálguninni.

^d Lengd svörunar (lokadagsetning gagnasöfnunar, júní 2024) var metin með Kaplan-Meier nálguninni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað skyldu til að leggja fram niðurstöður rannsókna innan eins eða fleiri undirhópa barna. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf mirdametínibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, NF1-PN sjúklingum og sjúklingum með langt gengið krabbamein.

Frásög

Eftir endurtekna skammta til inntöku við 2 mg/m² tvisvar á sólarhring var margfeldismeðaltal [frávíksstuðull % (CV)] C_{max} og AUC_{last} hjá fullorðnum þátttakendum með NF1-PN 188 (52%) ng/ml og 431 (43%) ng × klst/ml, í sömu röð. Eftir inntöku náði mirdametínib hámarksþéttni í plasma við jafnvægi (T_{max}) um það bil einni klukkustund eftir inntöku.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum við stakan 20 mg skammti leiddi samhliða gjöf mirdametínibs með fituríkri og kaloríuríkri máltíð til 43% lægra C_{max}, en AUC breyttist ekki marktækt (AUC_{inf} lækkaði um 7%). Tími til að ná hámarksþéttni (T_{max}) var seinkað um u.þ.b. 3 klst. Áhrifin á C_{max} eru ekki talin klínískt mikilvæg vegna engra áhrif á heildarútsetningu.

Dreifing

Eftir stakan skammt af 4 mg [¹⁴C]mirdametínibi til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifirúmmál mirdametínibs að meðaltali 255 l. Plasmapróteinbinding hjá mönnum er > 99%. Mirdametínib er aðallega bundið sermisalbúmíni hjá mönnum (> 99%). Binding við α1-sýru glýkóprótein (AAG) var á bilinu 17,2% til 54,3%. Blóð/plasmahlutfall mirdametínibs er 0,6 1.

Umbrot

Mirdametínib er mikið umbrotið með glúkúróníðtengingu, vatnsrof og oxun fyrir tilstilli uridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) og karboxýlesterasa (CES) ensíma, sem leiðir til M22 (annað O-glúkúróníð umbrotsefni) og M15 (karboxýlsýru umbrotsefni), í sömu röð. Innan við 10% skiljast út óbreytt.

Milliverkanir

Áhrif mirdametínibs á CYP450 ensím

In-vitro, eru mirdametínib, M15 og M22 ekki hemlar á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4. Mirdametínib og M22 er ekki hemill á CYP2C8 eða CYP2C9. M15 er hemill á CYP2C8 og CYP2C9 *in-vitro*, þó eru litlar líkur á að það valdi hömlun við klínískt viðeigandi styrki. *In vitro* er mirdametínib ekki virkir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19. Mirdametínib er virkir á CYP3A4 *in vitro*, hins vegar eru litlar líkur á CYP3A4 örvun við klínískt mikilvæga þéttni.

Áhrif mirdametínibs á UDP glúkúrónósýltransferasa (UGT)

In vitro er mirdametínib ekki hemill á ísóformin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eða UGT2B15 við klínískt viðeigandi styrki. *In vitro* var M15 ekki hemill á ísóformin UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eða UGT2B17. M15 er hemill á UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, þó eru litlar líkur á það valdi hömlun við klínískt viðeigandi styrki.

Áhrif mirdametínibs á lyfjaferjur

In vitro eru mirdametínib og M15 ekki hemlar á BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K ferjum.

In vitro hamlar M22 ekki P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K ferjum. Á grundvelli þessara *in vitro* rannsókna hamlar M22 BCRP, OATP1B1 og OATP2B1, þó er ekki hægt að ákvarða klíniska þýðingu þessara áhrifa vegna óvissu varðandi hámarksþéttni M22 í plasma og próteinbindingu þess.

Byggt á *in vitro* rannsóknum er mirdametínib hvarfefni fyrir BCRP og P-gp ferjur og M15 er hvarfefni fyrir BCRP, en ólíklegt er að þau hafi klínískt þýðingu.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, eftir stakan skammt af 4 mg af geislamerktu mirdametínibi, fundust 68% skammtsins í þvagi (0,7% óbreytt) en 27% í saur (8,7% óbreytt í þvagi og saur). Meðalhelmingunartími er 28 klst. Altæk úthreinsun (CL/F) er 6,34 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir mirdametínibi, mæld með C_{max} og AUC_{tau} , jók venjulega skammtinn hlutfallslega úr 1 mg á dag/tvisvar á dag í 30 mg á dag. Línulegt samband milli skammta og útsetningar var sannreynt með lyfjahvarfagreiningum þýðis á skammtabilinu 1 mg til 20 mg af mirdametínibi tvisvar á dag. Meðaluppsöfnunarhlutfallið var á bilinu 1,1 til 1,9 í skammtastigum frá 1 til 30 mg.

Þéttni við jafnvægi hjá sjúklingum með NF1-PN næst að meðaltali um það bil 6 dögum eftir endurtekna gjöf.

Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, hafa aldur (2 til 86 ára), kyn og kynþáttur (72% hvítir, 11% svartir eða Afríku-Ameríkubúar og 12% Asíubúar) ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf mirdametínibs.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD).

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun sem gefur til kynna vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum á mirdametínibi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (metin með kreatínínúthreinsun) hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir mirdametínibi.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi benda ekki til marktækra áhrifa á útsetningu.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum eru svipuð og hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar leiddu ekki í ljós sérstaka hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi.

Eituráhrif á erfðaefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Mirdametininib hafði hvorki eituráhrif á erfðaefni í bakteríuprófi með öfugum stökkbreytingum (Ames) né í *in vitro* prófun á litningafrávikum á eítílfrumum manna en var ekki afgerandi í *in vivo* smákjarnprófum og *in vivo* rannsókninni á litningafrávikum hjá rottum. Ekki var hægt að útiloka hættu á eituráhrifum á erfðaefni hjá mönnum við klíniska útsetningu.

Mirdametininib var ekki krabbameinsvaldandi hjá erfðabreyttum músum við skammtinn 5 mg/kg/sólarhring (3 sinnum meiri útsetning en hjá mönnum). Þar sem ekki var hægt að útiloka hættu á eituráhrifum á erfðaefni hjá mönnum við klíniska útsetningu og 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottum við skammta lægri en klíniska útsetningu, var ekki hægt að útiloka hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturhrif við endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku, endurtekna skammta, sem gerðar voru í allt að 3 mánuði á rottum og hundum, voru helstu eiturverkanir vegna MEK-hömlunar í húð og meltingarvegi við skammta sem menn eru útsettir fyrir. Í 3 mánaða rannsókninni á rottum með mirdametininibi, í skömmtum sem jafngilda u.þ.b. útsetningu hjá mönnum, sýndu rottur rangvöxt í vaxtarplötu lærleggs (femoral epiphyseal growth plate), frumufæð í beinfal (metaphyseal hypocellularity) í beinmerg langra beina og þykkun í beinfal (metaphyseal thickening) í beinbjálka í löngum beinum. Karlkyns rottur voru næmari fyrir þessum áhrifum. Þessi áhrif á bein komu ekki fram hjá öðrum tegundum (hundum, öpum eða músum). Afturkræfur rangvöxtur í vaxtarplötu (epiphyseal growth plate) var ekki metinn. Hjá rottum kom fram altæk steinefnaútfelling og áhrif á augu (ógagnsæi í hornhimnu og rýrnun eða þynning á hornhimnuþekju) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta við skammta sem menn eru útsettir fyrir. Aukning á lifrarendímum (rottum) og lifrarfrumudrepi (rottur, mýs og hundar) kom fram við skammta svipaða þeim sem notaðir eru við klíniska útsetningu. Í 2 vikna rannsókn á öpum (cynomolgus) komu fram eiturverkanir á gallblöðru við útsetningu sem var > 2,5-föld útsetning hjá mönnum.

Áhrif á miðtaugakerfi kom fram hjá hundum í 3 mánaða rannsókninni við útsetningu sem var um það bil 1,5 sinnum meiri en fyrir menn; þessi áhrif hjá hundum, þ.m.t. skert jafnvægi og skjálfti, gengu til baka og fylgnin var engin.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsókn á frjósemi karl- og kvenrotta hafði mirdametininib í skömmtum allt að 1,0 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. jafngild útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt miðað við AUC) ekki áhrif á þörun eða frjósemi hjá báðum kynjum. Í 3 mánaða eiturefnafræðilega rannsókn á endurteknum skömmtum á rottum olli mirdametininib minni þyngd eggjastokkja og auknum eggbúsblöðrum í tengslum við fækkun á gulbúum við skammta $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5-föld útsetning hjá mönnum), auk vanfrumna í eistum og minni þyngd eistalyppa við 1 mg/kg/dag. (2,1 sinnum meiri útsetning en hjá mönnum).

Í bráðabirgðarannsóknum á eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá þunguðum rottum og kaninum, olli inntaka mirdametininibs fósturláti eftir hreiðrun (snemma og seint) og minnkaðri líkamsþyngd fósturs við útsetningu við lægri skammta en ráðlagða skammta fyrir menn. Í forrannsókninni á rottum var eitt fóstur með vansköpun í útlimum við skammta sem voru 3,6-falt hærri en ráðlagður skammtur fyrir menn. Endanlegar rannsóknir á þroska fósturvísa og fósturs og þroska fyrir og eftir fæðingu voru ekki gerðar með mirdametininibi.

Ljóseitrun

Mirdametininib var ekki í afgerandi í ljóseitrunarprófi á trefjakímfrumum í músum *in vitro* við töluvert hærri skammta en notaðir eru við klíniska útsetningu og fannst ekki í húð eða augum rotta, sem gefur til kynna að lítil hætta sé á ljóseitrun hjá sjúklingum sem nota mirdametininib.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum kroskarmellósa (E468)
Magnesíumstereat (E572)

Hylkisskel

Gelatín (E441)
Títaníum tvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Brilliant blue (E133)

Prentblek

Kalíum hýdroxíð (E525)
Própýlen glýkól (E1520)
Hreinsað vatn
Shellac (E904)
Títaníum tvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

42 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas, með barnaöryggislokun og ál innsigli.

1 mg hörð hylki eru í öskju sem inniheldur eitt glas með 42 hylkjum.
2 mg hörð hylki eru í öskju sem inniheldur eitt glas með 42 eða 84 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ezmekly 1 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur 1 mg af mirdametinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Sporöskjulaga, hvítar til beinhvítar dreifitöflur (u.þ.b. 6 mm × 9 mm) með áletruninni „S“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ezmekly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á óskurðækum góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN), með einkennum, hjá börnum og fullorðnum sjúklingum 2 ára og eldri með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 (NF1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð sjúklinga með æxli sem tengjast taugatrefjaæxlageri af gerð 1 á að hefja meðferð með Ezmekly.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Ezmekly er 2 mg/m² líkamsyfirborðs, tvisvar á dag (u.þ.b. á 12 klst. fresti) í 21 dag í byrjun hvorrar 28 daga lotu. Hámarksskammtur er 4 mg tvisvar á dag (sjá töflu 1).

Fyrir börn á aldrinum 2 til <6 ára og fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst hylki í heilu lagi er Ezmekly einnig fáanlegt sem 1 mg dreifitöflur sem hægt er að dreifa í vatni. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð minna en 0,40 m² hefur ekki verið staðfestur.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur samkvæmt líkamsyfirborði

Líkamsyfirborð	Ráðlagður skammtur
0,40 til 0,69 m ²	1 mg tvisvar á dag
0,70 til 1,04 m ²	2 mg tvisvar á dag
1,05 til 1,49 m ²	3 mg tvisvar á dag
≥ 1,50 m ²	4 mg tvisvar á dag

Meðferðarlengd

Meðferð með Ezmekly skal halda áfram þar til framvinda góðkynja taugatrefjaæxla (PN) versnar eða óviðunandi eiturveirir koma fram.

Skammtur sem gleymdist

Ef skammtur af Ezmekly gleymist, á ekki að taka viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að halda áfram með næsta áætlaða skammt.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku Ezmekly á ekki að taka viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að halda áfram og taka næsta skammt samkvæmt áætluninni. Meðhöndla skal uppköst eins og klínísk ábending er fyrir, þar með talin notkun ógleðilyfja.

Skammtaaðlögun

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé og/eða minnka skammtinn eða hætta meðferð með Ezmekly varanlega á grundvelli öryggis og þols hvers og eins (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ráðlagða minnkun skammta er að finna í töflu 2. Hætta skal meðferð varanlega hjá sjúklingum sem þola ekki Ezmekly eftir eina skammtaminnkun.

Tafla 2: Ráðlögð skammtaminnkun

Yfirborðsflatarmál líkama	Minnkaður skammtur	
	Morgunn	Kvöld
0,40 to 0,69 m ²	1 mg einu sinni á dag	
0,70 to 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 to 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Meðhöndlun sjúklinga í samræmi við aukaverkanir sem tengjast lyfinu eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3: Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Alvarleiki aukaverkana ^a	Ráðlagðar skammtabreytingar vegna Ezmekly
Eiturveirun á augu (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
Stig ≤ 2	Meðferð haldið áfram. Íhugið augnlæknisskoðun á 2 til 4 vikna fresti þar til bati næst.
Stig ≤ 3	Gerðu hlé á meðferð þar til bati næst. Ef bati næst ≤ 14 dögum skaltu halda áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2). Ef bati næst eftir > 14 daga skaltu íhuga að hætta meðferð.
Einkennalaus litþekjulos í sjónhimnu (RPED)	Meðferð haldið áfram. Mat á augum skal fara fram á 3ja vikna fresti þar til bati næst.
Litþekjulos í sjónhimnu með einkennum	Gerðu hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Sjónubláæðalokun (RVO)	Hætta meðferð varanlega.
Minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
Einkennalaus, alger minnkun á LVEF innan við 20% frá upphafsgildi og hærra en neðri eðlileg mörk	Meðferð haldið áfram.
Einkennalaus, alger minnkun á LVEF um 10% eða meira frá upphafsgildi og er minna en neðri eðlileg mörk.	Gerðu hlé á meðferð þar til bati næst. Haltu áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Fyrir hvaða sem er algera minnkun á LVEF 20% eða meira frá upphafsgildi.	Hætta meðferð varanlega.

Eiturverkun í húð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	
1. eða 2. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Meðferð haldið áfram.
Óviðunandi 2. eða 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Gerðu hlé á meðferð þar til bati næst. Haltu áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
3. eða 4. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík)	Gerðu hlé á meðferð þar til bati næst. Haltu áfram með minnkaðan skammt (sjá töflu 2).
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	
Óviðunandi af stigi 2 eða 3	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minni skammt (sjá töflu 2).
Stig 4	Gerið hlé á meðferð þar til bati næst. Haldið áfram með minni skammt (sjá töflu 2). Íhuga skal að hætta meðferð.

^a Í samræmi við viðmið National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) útgáfa 5.0

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir sjúklinga sem eru 65 ára eða eldri. Klínískar upplýsingar um sjúklinga 65 ára og eldri eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi á grundvelli lyfjahvarfagreiningu þýðis. Ezmekly hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/mín.) eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, og því er ekki hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> \text{ULN}$ í 1,5 x ULN eða heildarbilirúbín $\leq \text{ULN}$ og $\text{AST} > \text{ULN}$), byggt á lyfjahvarfagreiningu þýðis. Ezmekly hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrastarfsemi og því er ekki hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ezmekly hjá börnum yngri en 2 ára. Engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ezmekly er til inntöku.

Dreifitöfluna má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ezmekly dreifitöflur má gleypa í heilu lagi, eða ef skömmtun á heilum dreifitöflum er ekki möguleg, má dreifa dreifitöflum í vatni fyrir inntöku með skammtaglas. Einnig er hægt að gefa Ezmekly mixtúru, dreifu í gegnum næringarslöngu í þarma. Sjá kafla 6.6 fyrir leiðbeiningar um undirbúning og gjöf mixtúrunnar, dreifunnar.

Ezmekly er einnig fáanlegt sem hylki. Notkun dreifitaflna er ráðlögð fyrir börn á aldrinum 2 til < 6 ára og fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst heil hylki.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á augu

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna allar nýjar sjóntruflanir. Algengt var að tilkynnt var um sjónubláðalokun (RVO) og litþekjulos í sjónhimnu (RPED) hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu Ezmekly í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gera alhliða augnlæknisfræðilegt mat áður en meðferð er hafin, með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur og hvenær sem sjúklingur tilkynnir um nýjar eða versnandi sjónbreytingar eins og þokusýn hjá börnum, unglingum og fullorðnum. Vegna aukaverkana í augum skal gera hlé á meðferð með mirdametiniði og síðan minnka skammtinn eða hætta meðferð varanlega á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar. Ef sjónubláðalokun (RVO) greinist á að hætta meðferð með mirdametiniði varanlega. Ef litþekjulos í sjónhimnu (RPED) með einkennum greinist, skal gera hlé á meðferð með mirdametiniði þar til einkennum hverfa og minnka skammtinn þegar meðferð er hafin að nýju. Hjá sjúklingum sem greinast með litþekjulos í sjónhimnu (RPED) án skertrar sjónskerpu má halda meðferð áfram en augnskoðun skal fara fram á 3 vikna fresti þar til bati næst (sjá kafla 4.2).

Minnskað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF)

Einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) $\geq 10\%$ frá upphafsgildum kom fram hjá 16% fullorðinna sjúklinga og 27% barna í ReNeu rannsókninni. Öll tilvik minnkunar á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá fullorðnum eða börnum í klínísku rannsóknunum voru einkennalaus (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með sögu um skert útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) eða útfallshlutfall í upphafi undir eðlilegum neðri mörkum (LLN) hafa ekki verið rannsakaðir. Útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) á að meta með hjartaómun áður en meðferð er hafin til að staðfesta upphafsgildi, á 3ja mánaða fresti fyrsta árið, síðan eins og við á klínískt. Áður en meðferð hefst eiga sjúklingar að vera með útfallshlutfall yfir eðlilegum neðri mörkum (LLN).

Hægt er að ráða bót á minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á húð

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á húð, þ.m.t. útbrot (þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) þurr húð, kláði, exem og breytingar á hári í ReNeu rannsókninni (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar skulu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þeir finna fyrir húðviðbrögðum. Stuðningsmeðferð, t.d. notkun mýkjandi krems, skal hefjast við fyrstu teikn um eiturvekanir á húð. Gera skal hlé á meðferð með mirdametiniði, minnka skammtinn eða hætta meðferð varanlega á grundvelli alvarleika aukaverkunarinnar (sjá kafla 4.2).

Hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum

Ekki var hægt að útiloka hugsanlega hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum við klínísku útsetningu (sjá kafla 5.3).

Konur sem geta orðið barnshafandi/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Mirdametinið er ekki ráðlagt konum sem geta orðið barnshafandi sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.5 og 4.6). Bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingum (þegar möguleiki er á þungun) skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar klínískar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar (sjá kafla 5.2).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf mirdametínibs

In vitro rannsóknir sýndu að mirdametínib umbrotar fyrir tilstilli fjölda úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) og karboxýlesterasa (CES) ensíma. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar sem meta áhrif öflugs virkis og hemils þessara ensíma. Því skal gæta varúðar þegar mirdametínib er notað samhliða lyfjum sem vitað er að annað hvort örva eða hamlar þessi ensím: próbenesíð, díklófenak (UGTs hemlar), rifampicín (UGT hvati) (sjá kafla 5.2).

Áhrif mirdametínibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Hormónagetnaðarvörn

Áhrif mirdametínibs á útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörn með altæka verkun hafa ekki verið metin. Því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn með altæka verkun að nota hindrandi vörn til viðbótar (sjá kafla 4.6).

Áhrif lyfja sem draga úr magasýru á mirdametínib

Ekki er búist við að samhliða notkun mirdametínibs og prótónpumpuhemla, sýrubindandi lyfja eða H₂-viðtakablokka hafi klíníska þýðingu þar sem leysni mirdametínibs er ekki háð sýrustigi (pH). Ezmekly má nota samhliða lyfjum sem breyta sýrustigi í maga (þ.e. H₂-viðtakablokkar og prótónpumpuhemlar) án takmarkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Konum sem geta orðið þungaðar skal bent á að Ezmekly geti valdið fósturskaða og að forðast að verða þungaðar á meðan þær fá Ezmekly. Ráðlagt er að gera þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin. Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingum (þegar möguleiki er á þungun) skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð standur og í 6 mánuði og 3 mánuði, í sömu röð, eftir síðasta skammtinn. Áhrif mirdametínibs á útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum smeð altæka verkun hafa ekki verið metin, því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvörn með altæka verkun að nota hindrandi vörn til viðbótar.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mirdametínibs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ezmekly á hvorki að nota á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvörn. Ef kvenkyns sjúklingur eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings sem fær Ezmekly verður þunguð skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort mirdametínib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti, því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Ezmekly standur og ekki að hefja hana aftur fyrir en 1 viku eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum hjá dýrum getur Ezmekly skert frjósemi hjá karl- og kvendýrum þegar möguleiki er á þungun. Ekki er vitað hvort áhrifin á æxlunarfæri karlkyns og kvenkyns hjá dýrum geti gengið til baka (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif mirdametíníbs á frjósemi manna. Hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ezmekly getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu og þokusýn meðan á meðferð með mirdametíníbi stendur (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum skulu gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í hópi fullorðinna sjúklinga með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er þrymlabólulík húðbólga (83%), niðurgangur (55%), ógleði (55%), aukinn kreatínínasi í blóði (47%), stoðkerfisverkir (41%), uppköst (37%) og þreyta (36%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt hjá > 1 fullorðnum sjúklingum voru þrymlabólulík húðbólga, niðurgangur, ógleði, útbrot og uppköst. Tilkynnt var um eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir: kviðverkir (3%), stoðkerfisverkir (1,3%) og sjónubláæðalokun (1,3%).

Í hópi sjúklinga sem eru börn með taugatrefjaæxlagar af gerð 1 voru algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er aukinn blóðkreatínínasi (59%), niðurgangur (53%), þrymlabólulík húðbólga (43%), stoðkerfisverkir (41%), kviðverkir (40%), uppköst (40%) og höfuðverkur (36%). Eftirfarandi alvarleg aukaverkun var tilkynnt: stoðkerfisverkir (1,7%).

Tafla með aukaverkunum

Öryggi mirdametíníbs hefur verið ákvarðað í kjölfar mats á samanlögðum öryggishópi 75 fullorðinna og 58 barna sem fengu 2 mg/m² tvisvar á dag í 21 dag í byrjun hversrar 28 daga lotu. Þessi hópur sjúklinga samanstóð af 114 sjúklingum (58 fullorðnum, 56 börnum) í ReNeu (lykilgagnasafninu) og 19 sjúklingum (17 fullorðnir, 2 börn) í NF-106.

Í hópi fullorðinna (N = 75) var miðgildi heildarlengdar mirdametíníbs meðferðar 18,7 mánuðir (bil: 0,4 til 45,6 mánuðir).

Í hópi barna (N = 58, þar á meðal 32 sjúklingar á aldrinum ≥ 2 til 11 ára), var miðgildi heildarlengd mirdametíníbs meðferðar 21,9 mánuðir (bil: 1,6 til 40,1 mánuður).

Tafla 4 sýnir aukaverkanirnar sem komu fram hjá öryggisþýðinu.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokki. Innan hvers líffæraakerfið er kjörheitum raðað eftir lækkandi tíðni og síðan með minnkandi alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$).

Tafla 4. Tilkynntar aukaverkanir í öryggisþýði

Líffærakerfi skv. MedDRA flokkun	Aukaverkun (MedDRA)	Sameinaður hópur fullorðinna (N=75)		Börn (N=58)	
		Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikasti g)	Tíðni 3.stigs CTCAE aukaverkuna r og alvarlegri	Heildartíðni (öll CTCAE alvarleikasti g)	Tíðni 3.stigs CTCAE aukaverkuna r og alvarlegri
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Naglgerðisbólga	Algengar (3%)	-	Mjög algengar (33%)	-
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (16%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (36%)	Algengar (2%)
Augu	Þokusjón	Algengar (9%)	-	Algengar (7%)	-
	Sjónubláæðaloku n	Algengar (3%)	Algengar (1%)	-	-
	Litþekjulos í sjónhimnu (RPED)	Algengar (1%)	-	-	-
Meltingarker fi	Niðurgangur	Mjög algengar (55%)	-	Mjög algengar (53%)	Algengar (5%)
	Ógleði	Mjög algengar (55%)	-	Mjög algengar (29%)	-
	Uppköst	Mjög algengar (37%)	-	Mjög algengar (40%)	-
	Kviðverkir ^a	Mjög algengar (20%)	Algengar (4%)	Mjög algengar (40%)	Algengar (3%)
	Hægðatregða	Mjög algengar (19%)	-	Mjög algengar (10%)	-
	Munnþurrkur	Algengar (7%)	-	-	-
	Munnbólga ^b	Algengar (5%)	-	Mjög algengar (19%)	-
Húð og undirhúð	Þrymlabólulík húðbólga	Mjög algengar (83%)	Algengar (7%)	Mjög algengar (43%)	Algengar (2%)
	Útbrot ^c	Mjög algengar (17%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (33%)	Algengar (2%)
	Þurr húð	Mjög algengar (13%)	-	Mjög algengar (17%)	-
	Hárleysi	Mjög algengar (12%)	-	Mjög algengar (14%)	-

	Kláði	Mjög algengar (13%)	-	Mjög algengar (12%)	-
	Exem	Algengar (3%)	-	Mjög algengar (14%)	-
	Breytingar á hárlit	Algengar (1%)	-	Mjög algengar (12%)	-
	Óeðlileg áferð hárs	Algengar (1%)	-	Algengar (5%)	-
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir ^d	Mjög algengar (41%)	Algengar (7%)	Mjög algengar (41%)	Algengar (2%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (36%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (12%)	-
	Bjúgur á útlimum ^e	Mjög algengar (12%)	-	Algengar (5%)	-
Rannsóknar-niðurstöður	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði	Mjög algengar (47%)	Algengar (3%)	Mjög algengar (59%)	Algengar (5%)
	ASAT hækkun	Mjög algengar (16%)	-	Algengar (9%)	-
	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði	Mjög algengar (14%)	-	Mjög algengar (24%)	-
	Minnkað útfallshlutfall	Mjög algengar (12%)	-	Mjög algengar (26%)	Algengar (2%)
	Daufkyrningafæð	Algengar (8%)	Algengar (1%)	Mjög algengar (30%)	Mjög algengar (11%)
	Fækkun á hvítörum	Algengar (7%)	-	Mjög algengar (39%)	-
	ALAT hækkun	Algengar (7%)	-	Mjög algengar (21%)	-

^a Kviðverkir ná yfir kviðverki og kviðverki efri hluta.

^b Munnbólga felur í sér munnbólgu, munnsár, munnangur.

^c Útbrot fela í sér útbrot, dröfnuðrútbrot, útbrot með greftri, roðapöt, upphleypt útbrot, flögnunarútbrot, bóla, dröfnótt útbrot, kláðaútbrot.

^d Stoðkerfisverkir fela í sér stoðkerfisverki, vöðvaverkir, verkir í útlimum, bakverkir, stoðkerfisverkir í brjósti, verkir í hálsi, brjóstverkir sem ekki tengjast hjarta, liðverkir, beinverkir.

^e Bjúgur í útlimum felur í sér þröta í útlimum.

Lýsingar á völdum aukaverkunar

Eiturverkun í auga

Í ReNeu rannsókninni sást sjónubláæðalokun (RVO) hjá 3% fullorðinna sjúklinga, þar á meðal 3. stigs sjónubláæðalokun (RVO) hjá 1,7% sjúklinga sem leiddi til varanlegrar stöðvunar meðferðar.

Einkennalaus 1. stigs litþekjulos í sjónhimnu (RPED) kom fram hjá 1,7% sjúklinga og var meðhöndlað án skammtabreytinga. Þokusýn var tilkynnt af 12% fullorðinna sjúklinga. Miðgildi tíma þar til eiturverkanir í augu komu fyrst fram hjá fullorðnum voru 147 dagar. Miðgildi tími bata var

267 dagar. Hjá fullorðnum greindu 38% sjúklinga frá því að eiturverkanir í augum gengju til baka, en 25% greindu frá því að tilvikum gengju til baka með fylgikvillum.

Tilkynnt var um þokusýn hjá 7% barna. Miðgildi tíma þar til þokusýn kom fyrst fram var 161 dagur hjá börnum. Miðgildi tími þar til bati kom fram var 29 dagar.

Öll börn greindu frá þokusýn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF)

Í ReNeu rannsókninni var greint frá einkennalausri minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá 16% fullorðinna. Af þessum sjúklingum tilkynnti aðeins einn um útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) í < 50%, sem leiddi til þess að meðferð var hætt og gildu fór í eðlilegt horf. Af þeim fullorðnu sjúklingum sem eftir voru með minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF), var gert skammtahlé hjá fimm sjúklingum og einn sjúklingur minnkaði skammtinn. Miðgildi tíma þar til minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) kom fyrst fram hjá fullorðnum voru 70 dagar. Minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) gekk til baka hjá 89% fullorðinna sjúklinga.

Í ReNeu rannsókninni var greint frá einkennalausri minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá 27% barna. Af þessum sjúklingum tilkynnti einn um útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) í < 50%, sem fór aftur í eðlilegt gildi án skammtabreytinga. Einn sjúklingur var með 3. stigs minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) sem gekk yfir án skammtabreytinga og skammtahlé var gert hjá öðrum sjúklingi með 2. stigs lækun á LVEF. Tilvik þeirra 12 sem eftir voru með lækun LVEF voru af stigi 2 og ekki var gripið til aðgerða með rannsóknarmeðferð sem svar við neinu af þessum tilfellum. Miðgildi tíma þar til minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hófst fyrst hjá börnum voru 132 dagar. Minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF) gekk til baka hjá 67% barna (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Eituráhrif á húð

Í ReNeu rannsókninni komu fram þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) hjá 90% fullorðinna sjúklinga. 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot komu fram hjá 9% og 1,7% fullorðinna sjúklinga, í sömu röð. Útbrot leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 10% fullorðinna og skammtaminnkun varð hjá 10% fullorðinna. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fyrst fram var 9 dagar hjá fullorðnum sjúklingum. Miðgildi tíma þar til bati kom fram var 115 dagar. Hjá þessum fullorðnu sjúklingum greindu 33 (64%) frá því að útbrotin minnkuðu, 3 (6%) greindu frá bata en með fylgikvillum og 8 (15%) sögðu að útbrotin væru að hverfa.

Í ReNeu rannsókninni komu fram þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) hjá 70% barna. 3. stigs þrymlabólulík húðbólga og önnur útbrot (ekki þrymlabólulík) komu fram hjá 1,8% og 1,8%, í sömu röð. Útbrot leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 4% barna og skammtaminnkun varð hjá 4% barna. Þrymlabólulík húðbólga kom oftast fram hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára, en önnur útbrot komu oftast fram hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 11 ára. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fyrst fram hjá börnum var 15 dagar. Miðgildi tíma þar til bati kom fram voru 155 dagar. Hjá þessum börnum greindu 27 (69%) frá því að útbrotin gengju til baka og 3 (8%) sögðu að útbrotin væru að hverfa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Stoðkerfisverkir

Í ReNeu rannsókninni var tilkynnt um stoðkerfisverki (þar með talið stoðkerfisverki, vöðvaverki, verki í útlimum, bakverk, stoðkerfisverkir fyrir brjósti, hálsverkir, brjóstverkir sem ekki tengjast hjarta, liðverkir og beinverkir) hjá 41% fullorðinna og 41% barna. Lyf sem gefin voru samhliða til að meðhöndla stoðkerfisverki voru bólgueyðandi gigtarlyf, verkjalyf sem ekki eru ópíóíð og sykursterar. Meðhöndla skal stoðkerfisverki eins og klínískar leiðbeiningar mæla fyrir um.

ASAT og ALAT hækkuðu

Í ReNeu rannsókninni sáust auknar breytingar á rannsóknargildum á ALAT hjá 9% fullorðinna og 21% barna. Auknar breytingar á rannsóknargildum á ASAT komu fram hjá 18% fullorðinna og 9% barna. Öll tilvik voru væg til í meðallagi alvarleg og engin 3. stigs tilvik voru tilkynnt. Aukning á ALAT og ASAT leiddi ekki til þess að meðferðir voru stöðvaðar, skammtaminnkunar eða hléa.

Fylgjast skal með og hafa stjórn á hækkunum á ALAT og ASAT eins og klínískar leiðbeiningar mæla fyrir um.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Það er engin sérstök meðferð við ofskömmtnun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og veita sjúklingi stuðningsmeðferð með viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Skilun er árangurslaus við meðferð við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; MEK-hemlar, ATC-flokkur: L01EE05.

Verkunarháttur

Mirdametinib er sértækur, ósamkeppnishæfur hemill MEK 1 og 2 (mitogen activated protein kinase kinases 1 og 2). Mirdametinib hindrar MEK virkni og RAS-RAF-MEK ferlið (rat sarcoma (RAS) – rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) -MEK pathway). Þess vegna getur MEK hömlun blokkað fjölgun og lifun æxlisfrumna sem eru með virkjað RAF-MEK-ERK ferli.

Klínísk verkun

Verkun mirdametinibs var metin hjá 114 sjúklingum í ReNeu, fjölsetra, opinni, einarma, 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum ≥ 2 ára með NF1-PN sem er óskurðtækt með einkennum sem veldur verulegri sjúkdómsbyrði. Óskurðtækt PN var skilgreint sem PN sem ekki var hægt að fjarlægja að fullu með skurðaðgerð án hættu á allmikilli sjúkdómsbyrði þar sem það er umlukkið eða mjög nálægt mikilvægu líffæri, vegna íferðar eða mikillar æðapéttni PN. Sjúklingar fengu Ezmekly 2 mg/m² til inntöku tvisvar á dag í 21 dag í byrjun hverrar 28 daga lotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óviðunandi eiturvekanir komu fram.

Alls fengu 58 fullorðnir sjúklingar Ezmekly. Miðgildi aldurs var 34,5 ár (á bilinu 18 til 69 ár); 85% voru hvítir, 64% voru konur og 3,4% voru eldri en 65 ára. Um það bil helmingur sjúklinganna (53%) var með versnandi PN við upphaf rannsóknarinnar, 48% með æxli í höfði og hálsi og 69% höfðu áður farið í aðgerð. Allir sjúklingar höfðu umtalsverða sjúkdómsbyrði. Algengustu sjúkdómarnir sem greint var frá voru verkir (90%) lýti eða meiriháttar afmyndun (52%) og hreyfitruflun (40%).

Alls fengu 56 barnasjúklingar Ezmekly; 57% voru á aldrinum 2 til 11 ára og 43% voru á aldrinum 12 til 17 ára. Miðgildi aldurs var 10,0 ár (á bilinu 2 til 17 ár); 66% voru hvítir og 54% konur. Helmingur þátttakenda (50%) var með æxli í höfði og hálsi, flestir þátttakendur voru með versnandi PN við upphaf rannsóknarinnar (63%) og 36% höfðu áður farið í aðgerð. Meirihluti sjúklinga (96%) var með verulega sjúkdómsbyrði. Algengustu sjúkdómarnir sem greint var frá voru verkir (70%), lýti eða meiriháttar afmyndun (50%) og hreyfitruflun (27%).

Aðalendapunktur verkunar var staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR), skilgreint sem hlutfall sjúklinga með fulla svörun (brotthvarf mark-PN) eða staðfesta hlutasvörun ($\geq 20\%$ rúmmálsminnkun á PN staðfest með mati á æxli á um það bil fjórðu hverri lotu innan 2-6 mánaða í 24 lotu meðferðarfasanum). Staða æxlissvörunar var metin með blindri óháðri miðlægrri endurskoðun (BICR) um það bil á fjögurra lota fresti með segulómun. Hlutlæg svörunartíðni var metin samkvæmt REiNS viðmiði með mati sem var framkvæmt tvisvar samfellt á hlutasvörun eða fullri svörun með BICR innan 2-6 mánaða á 24 lotu meðferðarfasa.

Auka verkunarmarkmið var að ákvarða lengd svörunar hjá sjúklingum sem náðu staðfestri hlutlægrri svörun.

Niðurstöður um verkun er að finna í töflu 5. Miðgildi tíma þar til svörun hófst voru 7,8 mánuðir (bil: 4,0 mánuðir til 19,0 mánuðir) fyrir fullorðna hópinn og 7,9 mánuðir (bil: 4,1 mánuður til 18,8 mánuðir) fyrir barnahópinn. Miðgildi svarlengdar náðist ekki fyrir hvorugt þýðið.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar í ReNeu-rannsókninni

	Fullorðnir (N=58)	Börn (N=56)
Staðfest hlutlægstvörunartíðni samkvæmt REiNS með BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% Öryggishlutfall ^c	(29, 55)	(38, 65)
Staðfest full svörun, n (%)	0	0
Staðfest hlutasvörun, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Lengd svörunar		
DoR $\geq$ 12 mánuðir ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 mánuðir ^d	12 (50%)	14 (48%)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; BICR = blinduð óháð miðlægr endurskoðun; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = lengd svörunar

^a Staðfest hlutlæg svörun var skilgreind sem samhliða mat sem var framkvæmt tvisvar samfellt á hlutasvörun eða heildarsvörun metin af BICR innan 2-6 mánaða í 24-lota meðferðarfasa.

^b Sjúklingar sem fengu ekki mat á upphafsgildum með segulómun eða enga staðfesta hlutlæga svörun voru flokkaðir sem sjúklingar sem svöruðu ekki.

^c Fengið með Clopper-Pearson nálguninni.

^d Lengd svörunar (lokadagsetning gagnasöfnunar, júní 2024) var metin með Kaplan-Meier nálguninni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað skyldu til að leggja fram niðurstöður rannsókna innan eins eða fleiri undirhópa barna. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf mirdametinibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, NF1-PN sjúklingum og sjúklingum með langt gengið krabbamein.

Frásög

Eftir endurtekna skammta til inntöku við 2 mg/m² tvisvar á sólarhring var margfeldismeðaltal [frávíksstuðull % (CV)] C_{max} og AUC_{last} hjá fullorðnum þátttakendum með NF1-PN 188 (52%) ng/ml og 431 (43%) ng × klst/ml, í sömu röð. Eftir inntöku náði mirdametinib hámarksþétni í plasma við jafnvægi (T_{max}) um það bil einni klukkustund eftir inntöku.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum við stakan 20 mg skammti leiddi samhliða gjöf mirdametínibs með fituríkri og kaloríuríkri máltíð til 43% lægra C_{max} , en AUC breyttist ekki marktækt (AUC_{inf} lækkaði um 7%). Tími til að ná hámarksþéttni (T_{max}) var seinkað um u.þ.b. 3 klst. Áhrifin á C_{max} eru ekki talin klínískt mikilvæg vegna engra áhrifa á heildarútsetningu.

Dreifing

Eftir stakan skammt af 4 mg [^{14}C]mirdametínibi til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifirúmmál mirdametínibs að meðaltali 255 l. Plasmapróteinbinding hjá mönnum er > 99%. Mirdametínib er aðallega bundið sermisalbúmíni hjá mönnum (> 99%). Binding við α 1-sýru glýkóprótein (AAG) var á bilinu 17,2% til 54,3%. Blóð/plasmahlutfall mirdametínibs er 0,6 1.

Umbrot

Mirdametínib er mikið umbrotið með glúkúróníðtengingu, vatnsrof og oxun fyrir tilstilli uridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) og karboxýlesterasa (CES) ensíma, sem leiðir til M22 (annað O-glúkúróníð umbrotsefni) og M15 (karboxýlsýru umbrotsefni), í sömu röð. Innan við 10% skiljast út óbreytt.

Milliverkanir

Áhrif mirdametínibs á CYP450 ensím

In-vitro, eru mirdametínib, M15 og M22 ekki hemlar á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4. Mirdametínib og M22 er ekki hemill á CYP2C8 eða CYP2C9. M15 er hemill á CYP2C8 og CYP2C9 *in-vitro*, þó eru litlar líkur á að það valdi hömlun við klínískt viðeigandi styrki. *In vitro* er mirdametínib ekki virkir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19. Mirdametínib er virkir á CYP3A4 *in vitro*, hins vegar eru litlar líkur á CYP3A4 örvun við klínískt mikilvæga þéttni.

Áhrif mirdametínibs á UDP glúkúrónósýltransferasa (UGT)

In vitro er mirdametínib ekki hemill á ísóformin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eða UGT2B15 við klínískt viðeigandi styrki. *In vitro* var M15 ekki hemill á ísóformin UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eða UGT2B17. M15 er hemill á UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, þó eru litlar líkur á það valdi hömlun við klínískt viðeigandi styrki.

Áhrif mirdametínibs á lyfjaferjur

In vitro eru mirdametínib og M15 ekki hemlar á BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K ferjum.

In vitro hamlar M22 ekki P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K ferjum. Á grundvelli þessara *in vitro* rannsókna hamlar M22 BCRP, OATP1B1 og OATP2B1, þó er ekki hægt að ákvarða klíníska þýðingu þessara áhrifa vegna óvissu varðandi hámarksþéttni M22 í plasma og próteinbindingu þess.

Byggt á *in vitro* rannsóknum er mirdametínib hvarfefni fyrir BCRP og P-gp ferjur og M15 er hvarfefni fyrir BCRP, en ólíklegt er að þau hafi klínískt þýðingu.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, eftir stakan skammt af 4 mg af geislamerktu mirdametínibi, fundust 68% skammtsins í þvagi (0,7% óbreytt) en 27% í saur (8,7% óbreytt í þvagi og saur). Meðalhelmingunartími er 28 klst. Altæk úthreinsun (CL/F) er 6,34 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir mirdametinibi, mæld með C_{max} og AUC_{tau} , jók venjulega skammtinn hlutfallslega úr 1 mg á dag/tvisvar á dag í 30 mg á dag. Línulegt samband milli skammta og útsetningar var sannreynt með lyfjahvarfagreiningum þýðis á skammtabilinu 1 mg til 20 mg af mirdametinibi tvisvar á dag. Meðaluppsöfnunarhlutfallið var á bilinu 1,1 til 1,9 í skammtastigum frá 1 til 30 mg.

Þéttni við jafnvægi hjá sjúklingum með NF1-PN næst að meðaltali um það bil 6 dögum eftir endurtekna gjöf.

Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, hafa aldur (2 til 86 ára), kyn og kynþáttur (72% hvítir, 11% svartir eða Afríku-Ameríkubúar og 12% Asíubúar) ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf mirdametinibs.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD).

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun sem gefur til kynna vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum á mirdametinibi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (metin með kreatínínúthreinsun) hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir mirdametinibi.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi benda ekki til marktækra áhrifa á útsetningu.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum eru svipuð og hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar leiddu ekki í ljós sérstaka hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi.

Eituráhrif á erfðaefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Mirdametinib hafði hvorki eituráhrif á erfðaefni í bakteríuprófi með öfugum stökkbreytingum (Ames) né í *in vitro* prófun á litningafrávikum á eitilfrumum manna en var ekki afgerandi í *in vivo* smákjarnprófum og *in vivo* rannsókninni á litningafrávikum hjá rottum. Ekki var hægt að útiloka hættu á eituráhrifum á erfðaefni hjá mönnum við klíníska útsetningu.

Mirdametinib var ekki krabbameinsvaldandi hjá erfðabreyttum músum við skammtinn 5 mg/kg/sólarhring (3 sinnum meiri útsetning en hjá mönnum). Þar sem ekki var hægt að útiloka hættu á eituráhrifum á erfðaefni hjá mönnum við klíníska útsetningu og 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottum við skammta lægri en klíníska útsetningu, var ekki hægt að útiloka hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturhrif við endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku, endurtekna skammta, sem gerðar voru í allt að 3 mánuði á rottum og hundum, voru helstu eiturverkanir vegna MEK-hömlunar í húð og meltingarvegi við skammta sem menn eru útsettir fyrir. Í 3 mánaða rannsókninni á rottum með mirdametiníbi, í skömmtum sem jafngilda u.þ.b. útsetningu hjá mönnum, sýndu rottur rangvöxt í vaxtarplötu lærleggs (femoral epiphyseal growth plate), frumufæð í beinfal (metaphyseal hypocellularity) í beinmerg langra beina og þykkun í beinfal (metaphyseal thickening) í beinbjálka í löngum beinum. Karlkyns rottur voru næmari fyrir þessum áhrifum. Þessi áhrif á bein komu ekki fram hjá öðrum tegundum (hundum, öpum eða músum). Afturkræfur rangvöxtur í vaxtarplötu (epiphyseal growth plate) var ekki metinn. Hjá rottum kom fram altæk steinefnaútfelling og áhrif á augu (ógagnsæi í hornhimnu og rýrnun eða þynning á hornhimnuþekju) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta við skammta sem menn eru útsettir fyrir. Aukning á lifrarendímum (rottum) og lifrarfrumudrepi (rottur, mýs og hundar) kom fram við skammta svipaða þeim sem notaðir eru við klíniska útsetningu. Í 2 vikna rannsókn á öpum (cynomolgus) komu fram eiturverkanir á gallblöðru við útsetningu sem var > 2,5-föld útsetning hjá mönnum.

Áhrif á miðtaugakerfi kom fram hjá hundum í 3 mánaða rannsókninni við útsetningu sem var um það bil 1,5 sinnum meiri en fyrir menn; þessi áhrif hjá hundum, þ.m.t. skert jafnvægi og skjálfti, gengu til baka og fylgnin var engin.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsókn á frjósemi karl- og kvenrotta hafði mirdametiníbi í skömmtum allt að 1,0 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. jafngild útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt miðað við AUC) ekki áhrif á þörun eða frjósemi hjá báðum kynjum. Í 3 mánaða eiturefnafræðilega rannsókn á endurteknum skömmtum á rottum olli mirdametiníbi minni þyngd eggjastokkja og auknum eggbúsblöðrum í tengslum við fækkun á gulbúum við skammta $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5-föld útsetning hjá mönnum), auk vanfrumna í eistum og minni þyngd eistnalyppa við 1 mg/kg/dag. (2,1 sinnum meiri útsetning en hjá mönnum).

Í bráðabirgðarannsókn á eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá þunguðum rottum og kanínum, olli inntaka mirdametiníbs fósturláti eftir hreiðrun (snemma og seint) og minnkaðri líkamsþyngd fósturs við útsetningu við lægri skammta en ráðlagða skammta fyrir menn. Í forrannsókninni á rottum var eitt fóstur með vansköpun í útlimum við skammta sem voru 3,6-falt hærri en ráðlagður skammtur fyrir menn. Endanlegar rannsóknir á þroska fósturvísa og fósturs og þroska fyrir og eftir fæðingu voru ekki gerðar með mirdametiníbi.

Ljóseitrún

Mirdametiníbi var ekki í afgerandi í ljóseitrunarprófi á trefjakímfrumum í músum *in vitro* við töluvert hærri skammta en notaðir eru við klíniska útsetningu og fannst ekki í húð eða augum rotta, sem gefur til kynna að lítil hætt sé á ljóseitrún hjá sjúklingum sem nota mirdametiníbi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum kroskarmellósa (E468)
Súkralósi (E955)
Magnesíumstereat (E572)

Greipbragð:

Þurrkaður glúkósavökvi
Náttúrulegt bragð
Breytta maíssterkja (E1422)

Tríasetín (E1518)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Sex klukkustundum eftir dreifingu taflna í vatni.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas, með barnaöryggislokun og ál innsigli. Bómull er í glasinu.

Askjan inniheldur eitt glas með 42 eða 84 dreifitöflum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur mixtúrunnar, dreifu

Leiðbeina skal sjúklingum að dreifa ávísuðum fjölda dreifitaflna að fullu í litlu magni af drykkjarvatni (um 5 til 10 ml) í skammtaglas, ef lyfið er skammtað sem mixtúru, dreifu. Snúið vökvannum varlega í hringi þar til engir kekkir eru eftir og gefa hann til inntöku. Að öðrum kosti er hægt að draga vökvann í munngjafarsprautu og gefa hann.

Gjöf mixtúru, dreifu með skammtaglasi

Eftir að dreifunni úr skammtaglasi eða munngjafarsprautunni hefur verið kyngt skal skola skammtaglasið (eða sprautuna) með litlu magni af drykkjarvatni til viðbótar (um 5 til 10 ml) og gefa til að tryggja að fullur skammtur sé tekinn. Aðeins skal blanda lyfinu í vatn.

Gjöf mixtúru, dreifu í gegnum næringarslöngu í þarma

Ef um er að ræða gjöf með næringarslöngu í þarma, ætti heilbrigðisstarfsmaður að velja viðeigandi fánlega maga- eða nefslöngu (8 French slöngu eða stærri). Sýnt hefur verið fram á að næringarslöngur úr pólývínýlklóríði (PVC) og pólýúretani (PUR) samrýmast mixtúrunni, dreifunni. Draga skal mixtúruna, dreifuna upp í sprautuna eftir að henni hefur verið dreift í 5-10 ml af vatni eins og lýst er hér að ofan og sprautað inn í næringarslöngu með sprautuna í láréttri stöðu. Eftir gjöf mixtúrunnar, dreifunnar, skal draga aðra 5-10 ml af vatni í sprautuna og þrýsta því í gegnum næringarslönguna til að tryggja að allar lyfjaleifar séu gefnar sjúklingnum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta virkni og öryggi mirdametíníbs í meðferð á óskurðtækum góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN), með einkennum, hjá börnum og fullorðnum sjúklingum 2 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1) skal markaðsleyfishafi leggja fram uppfærða greiningu á rannsókninni MEK-NF-201 þar sem gagnasöfnun skal lokið 22. desember 2028 sem mun veita 5 ár af eftirfylgni til viðbótar.	Júní 2029
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að staðfesta öryggi til lengri tíma í meðferð á óskurðtækum góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN), með einkennum, hjá börnum og fullorðnum sjúklingum 2 ára og eldri með taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1) skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar sem gerð er á sjúklingum með NF1 sem hafa fengið að minnsta kosti einn skammt af mirdametíníbi og voru eldri en 2 ára þegar meðferð hófst.	Ágúst 2033

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR 1 MG HYLKI****1. HEITI LYFS**

Ezmekly 1 mg hörð hylki
mirdametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af mirdametinibi

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki
42 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má brjóta, kremja eða tyggja hylkin.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/25/1950/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ezmekly 1 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLAS FYRIR 1 MG HYLKI****1. HEITI LYFS**

Ezmekly 1 mg hylki
mirdametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 1 mg af mirdametinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hylki
42 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má brjóta, kremja eða tyggja hylkin.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1950/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR 2 MG HYLKI****1. HEITI LYFS**

Ezmekly 2 mg hörð hylki
mirdametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af mirdametinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki
42 hörð hylki
84 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má brjóta, kremja eða tyggja hylkin.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1950/004 42 hörð hylki
EU/1/25/1950/005 84 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ezmekly 2 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLAS FYRIR 2 MG HYLKI****1. HEITI LYFS**

Ezmekly 2 mg hylki
mirdametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 2 mg af mirdametinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hylki
42 hylki
84 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má brjóta, kremja eðað tyggja hylkin.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1950/004 42 hylki

EU/1/25/1950/005 84 hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR 1 MG DREIFITÖFLU****1. HEITI LYFS**

Ezmekly 1 mg dreifitafla
mirdametinið

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 1 mg af mirdametiniði

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Dreifitafla
42 dreifitöflur
84 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypið heilar eða dreifið í vatni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1950/001 42 dreifitöflur
EU/1/25/1950/002 84 dreifitöflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ezmekly 1 mg dreifitafla

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS FYRIR 2 MG DREIFITÖFLUR

Ezmekly 1 mg dreifitafla
mirdametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 1 mg af mirdametinibi

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla
42 dreifitöflur
84 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypið heilar eða dreifið í vatni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hitas en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1950/001 42 dreifitöflur

EU/1/25/1950/002 84 dreifitöflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ezmekly 1 mg hörð hylki
Ezmekly 2 mg hörð hylki
mirdametinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ezmekly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ezmekly
3. Hvernig nota á Ezmekly
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ezmekly
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ezmekly og við hverju það er notað

Ezmekly inniheldur virka efnið mirdametinib og er mítógenvirkjaður próteínkínasa (MEK) hemill.

Ezmekly er ætlað til meðferðar á góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri með erfðasjúkdóm sem nefnist taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1).

Einstaklingar með NF1 hefur stökkbreytingu (breytingu) í geninu sem kóðar fyrir próteinið neurofibrómín. Þetta leiðir til skorts á þessu próteini, sem gerir æxlum kleift að vaxa á taugum líkamans. Ezmekly virkar með því að hindra ákveðin prótein sem taka þátt í vexti þessara æxlisfrumna, sem búið er við að minnki þau.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Ezmekly virkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig skaltu spyrja lækninn þinn.

2. Áður en byrjað er að nota Ezmekly

Ekki má nota Ezmekly

- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér (eða barninu þínu) fyrir mirdametinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Ezmekly, eða ef eftirfarandi kemur fyrir þig (eða barnið þitt) meðan þú tekur Ezmekly. Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn, hætta meðferð tímabundið eða varanlega:

Augu

Ezmekly getur valdið augnvandamálum sem geta leitt til blindu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknir (augnlæknir) verður að athuga sjón þína (sjón barnsins) fyrir og reglulega meðan á meðferð stendur. Láttu lækinn strax vita ef þú færð þokusýn eða aðrar breytingar á sjóninni meðan á meðferð stendur.

Hjartavandamál

Ezmekly getur minnkað blóðmagnid sem hjartað dælir (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Í klínískum rannsóknum á Ezmekly í ráðlögðum skammti olli þetta ekki neinum einkennum, en það getur valdið þreytu. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þreytu. Læknirinn mun athuga hversu vel hjartað virkar fyrir og meðan á meðferð með Ezmekly stendur.

Húðútbrot

Húðútbrot eru mjög algeng með Ezmekly og geta einnig orðið alvarleg. Láttu lækinn vita ef þú færð húðútbrot sem geta verið upphleypt eða lík bólum (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknirinn gæti veitt leiðbeiningar um hvernig á að meðhöndla húðútbrotin þín, þar með talið meðferð (t.d. krem).

Meðganga

Ezmekly er ekki ráðlagt á meðgöngu. Segðu læknum strax frá því ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan þú tekur þetta lyf. Sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“ hér að neðan.

Börn yngri en 2 ára

Ekki gefa börnum yngri en 2 ára Ezmekly. Það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ezmekly

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. jurtalyf á meðan þú færð Ezmekly.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Ezmekly er ekki ráðlagt á meðgöngu. Það getur skaðað ófætt barn þitt.

Ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ætlar að eignast barn skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf. Læknirinn gæti beðið þig um að taka þungunarpróf áður en meðferð hefst.

Þú eða maki þinn ættir ekki að verða þunguð meðan þú tekur þetta lyf. Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn. Sjá „getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“ hér að neðan.

Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karlmenn

Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð skalt þú nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur þetta lyf og í 6 mánuði eftir síðasta skammt. Ef þú ert karlmaður og átt maka sem gæti orðið barnshafandi, skalt þú nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur þetta lyf og í 3 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Ezmekly dregur úr virkni hormónagetnaðarvarna. Láttu lækinn vita ef þú eða maki þinn ert að nota hormónagetnaðarvörn, þar sem læknirinn gæti mælt með því að nota aðra getnaðarvörn til viðbótar (t.d. smokk).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Ezmekly berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Ezmekly og í eina viku eftir síðasta skammtinn af Ezmekly.

Frjósemi (geta til að eignast börn)

Ezmekly getur dregið úr frjósemi hjá körlum og konum. Þú skalt ræða það við lækinn áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Ezmekly getur valdið aukaverkunum, þar með talið þreytu (þreytutilfinning eða máttleysi) og þokusýn (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“), sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Ekki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eða ef þú átt í erfiðleikum með sjónina (svo sem þokusýn).

Ezmekly inniheldur natríum

Hvert hylki inniheldur minna en 23 mg af natríum (aðalinnihaldsefni borðsalts), það er að segja er sem næst „natríumlaust“.

3. Hvernig nota á Ezmekly

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Lækningurinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig (eða barnið þitt) miðað við hæð þína og þyngd. Ráðlagður hámarksskammtur er 8 mg á dag (4 mg á 12 klst. fresti). Lækningurinn mun segja þér hversu mörg hylki af Ezmekly þú átt að taka.

Hvernig á að taka

- Taktu Ezmekly inn um munn tvisvar á dag, með um 12 klukkustunda millibili. Þú skalt taka þetta lyf á hverjum degi í 21 dag og hætta síðan að taka það í 7 daga. Hvert 28 daga tímabil er kallað meðferðarlota.
- Taktu Ezmekly með eða án matar.
- Gleyptu hylkin heil með vatni.
- Ekki tyggja, brjóta eða opna hylkin
- Þú getur haldið áfram að taka lyfið í meðferðarlótum þar til sjúkdómurinn versnar eða aukaverkanir verða óviðunandi. Ef þú færð aukaverkanir gæti lækningurinn ákveðið að minnka skammtinn, hætta meðferð tímabundið eða varanlega (sjá kafla 2 „Varaðarorð og varúðarreglur“).
- Ezmekly er einnig fánlegt sem dreifitafla. Lækningurinn mun ákvarða rétta lyfjaformið fyrir þig.

Ef þú (eða barnið þitt) veikist eftir að hafa tekið Ezmekly

Ef þú kastar upp einhvern tíma eftir að þú hefur tekið Ezmekly skaltu ekki taka aukaskammt. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef þú (eða barnið þitt) tekur meira af Ezmekly en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira af Ezmekly en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

Ef þú (eða barnið þitt) gleymir að taka Ezmekly

Ef þú gleymir að taka skammt af Ezmekly skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef þú (eða barnið þitt) hættir er að taka Ezmekly

Ekki hætta að taka Ezmekly nema lækningurinn segi þér það þar sem ástand þitt getur versnað.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir aukaverkunum. Læknirinn gæti gert hlé á meðferð með Ezmekly þar til einkennin batna og/eða hann gæti minnkað skammtinn sem þú færð (sjá kafla 3 „Hvernig á að taka“).

Alvarlegar aukaverkanir

Augnvandamál (Algengar: geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ezmekly getur valdið augnvandamálum hjá fullorðnum og börnum. Sum þessara augnvandamála geta leitt til stíflu í bláæð sem flytur vökva úr auga (sjónubláæðalokun eða losun á mismunandi lögum augans (litþekjulos í sjónhimnu)). Láttu lækinn strax vita ef þú færð þokusýn eða aðrar breytingar á sjóninni meðan á meðferð stendur. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka lyfið eða sent þig til sérfræðings ef þú færð einkenni sem eru m.a.:

- þokusýn
- aðrar breytingar á sjón (eins og minnkuð sjón, litaðir punktar í sjónsviði).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af alvarlegu aukaverkunum hér að ofan.

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum.

Fullorðnir

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum bólum (þrymlabólulík húðbólga)
- niðurgangur
- aukið magn kreatínínasa í blóði, ensím sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- ógleði
- uppköst
- vöðvaverkir eða beinverkir
- þreyta, máttleysi eða orkuleysi (þreyta)
- kviðverkir
- hægðatregða
- útbrot
- höfuðverkur
- hækkun á lifrarensímum, sem kemur fram í blóðprufum
- þroti á höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- minnkun á blóðmagni sem hjartað dælir (minnkað útfallshlutfall vinstri slegils)
- þurr húð
- kláði
- hárlos eða þynning hárs (hármisur)

Algengar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkað magn daufkynninga og hvítkorna í blóði (tegundir hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- sár í munni (munnbólga)
- munþurrkur
- sýkingar í kringum neglur (naglgerðisbólga)
- þurrkur eða kláði í húðútbrotum (exem)
- breytingar á hárlit
- breytingar á áferð hárs

Börn

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn kreatínkínasa í blóði, ensím sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- niðurgangur
- húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum bólum (þrymlabólulík húðbólga)
- vöðvaverkir eða beinverkir
- kviðverkir
- ógleði
- uppköst
- minnkun á blóðmagni sem hjartað dælir (minnkað útfallshlutfall vinstri slegils)
- höfuðverkur
- útbrot
- sýkingar í kringum neglur (naglgerðisbólga)
- minnkað magn daufkyrninga og hvítkorna í blóði (tegundir hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- sár í munni (munnbólga)
- hækkun á lifrarensímum, sem kemur fram í blóðprufum
- þurr húð
- hárlos eða þynning hárs (hármissir)
- þurrkur eða kláði í húðútbrotum (exem)
- kláði
- breytingar á hárlit
- þreyta, máttleysi eða orkuleysi (þreyta)
- hægðatregða

Algengar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á áferð hárs
- þroti á höndum og fótum (bjúgur í útlimum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ezmekly

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ezmekly inniheldur

Virka innihaldsefnið er mirdametinib

Ezmekly 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 1 mg af mirdametinibi.

Ezmekly 2 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 2 mg af mirdametinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríum kroskarmellósa (E468) (sjá kafla 2 – Ezmekly inniheldur natríum)

Magnésíumstereat (E572)

Hylkissskel

Gelatín (E441)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Brilliant blue (E133)

Prentblek

Kalíum hýdroxíð (E525)

Própýlen glýkól (E1520)

Hreinsað vatn

Shellac (E904)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Ezmekly og pakkningastærðir

Ezmekly 1 mg hörð hylki (hylki)

Hylki (u.þ.b. 16 mm × 6 mm) með ljósgrænum, ógegnsæjum botni og loki með áletruninni „MIR 1 mg“ prentað með hvítu bleki.

Ezmekly 2 mg hörð hylki (hylki)

Hylki (u.þ.b. 19 mm × 7 mm) með hvítum ógagnsæjum botni og blágrænu ógagnsæju loki með áletruninni „MIR 2 mg“ prentað með hvítu bleki.

Ezmekly er í plastglasi, með barnaöryggislökun og ál innsigli.

Ezmekly 1 mg hörð hylki eru í öskju sem inniheldur eitt glas með 42 hylkjum.

Ezmekly 2 mg hörð hylki eru í öskju sem inniheldur eitt glas með 42 eða 84 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ezmekly 1 mg dreifitafla mirdametinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig (eða barnið þitt). Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ezmekly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ezmekly
3. Hvernig nota á Ezmekly
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ezmekly
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ezmekly og við hverju það er notað

Ezmekly inniheldur virka efnið mirdametinib og er mítógenvirkjaður próteínkínasa (MEK) hemill.

Ezmekly er ætlað til meðferðar á góðkynja taugatrefjaæxlum (plexiform neurofibromas, PN) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri með erfðasjúkdóm sem nefnist taugatrefjaæxlager af gerð 1 (NF1).

Einstaklingar með NF1 hefur stökkbreytingu (breytingu) í geninu sem kóðar fyrir próteinið neurofibrómín. Þetta leiðir til skorts á þessu próteini, sem gerir æxlum kleift að vaxa á taugum líkamans. Ezmekly virkar með því að hindra ákveðin prótein sem taka þátt í vexti þessara æxlisfrumna, sem búið er við að minnki þau.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Ezmekly virkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig skaltu spyrja lækninn þinn.

2. Áður en byrjað er að nota Ezmekly

Ekki má nota Ezmekly

- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér (eða barninu þínu) fyrir mirdametinib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Ezmekly, eða ef eftirfarandi kemur fyrir þig (eða barnið þitt) meðan þú tekur Ezmekly. Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn, hætta meðferð tímabundið eða varanlega:

Augu

Ezmekly getur valdið augnvandamálum sem geta leitt til blindu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknir (augnlæknir) verður að athuga sjón þína (sjón barnsins) fyrir og reglulega meðan á meðferð stendur. Láttu lækinn strax vita ef þú færð þokusýn eða aðrar breytingar á sjóninni meðan á meðferð stendur.

Hjartavandamál

Ezmekly getur minnkað blóðmagnid sem hjartað dælir (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Í klínískum rannsóknum á Ezmekly í ráðlögðum skammti olli þetta ekki neinum einkennum, en það getur valdið þreytu. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þreytu. Læknirinn mun athuga hversu vel hjartað virkar fyrir og meðan á meðferð með Ezmekly stendur.

Húðútbrot

Húðútbrot eru mjög algeng með Ezmekly og geta einnig orðið alvarleg. Láttu lækinn vita ef þú færð húðútbrot sem geta verið upphleypt eða lík bólum (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Læknirinn gæti veitt leiðbeiningar um hvernig á að meðhöndla húðútbrotin þín, þar með talið meðferð (t.d. krem).

Meðganga

Ezmekly er ekki ráðlagt á meðgöngu. Segðu læknum strax frá því ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan þú tekur þetta lyf. Sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“ hér að neðan.

Börn yngri en 2 ára

Ekki gefa börnum yngri en 2 ára Ezmekly. Það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ezmekly

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. jurtalyf á meðan þú færð Ezmekly.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Ezmekly er ekki ráðlagt á meðgöngu. Það getur skaðað ófætt barn þitt.

Ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ætlar að eignast barn skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf. Læknirinn gæti beðið þig um að taka þungunarpróf áður en meðferð hefst.

Þú eða maki þinn ættir ekki að verða þunguð meðan þú tekur þetta lyf. Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn. Sjá „getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“ hér að neðan.

Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karlmenn

Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð skalt þú nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur þetta lyf og í 6 mánuði eftir síðasta skammt. Ef þú ert karlmaður og átt maka sem gæti orðið barnshafandi, skalt þú nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur þetta lyf og í 3 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Ezmekly dregur úr virkni hormónagetnaðarvarna. Láttu lækinn vita ef þú eða maki þinn ert að nota hormónagetnaðarvörn, þar sem læknirinn gæti mælt með því að nota aðra getnaðarvörn til viðbótar (t.d. smokk).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Ezmekly berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn sem er á brjósti. Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Ezmekly og í eina viku eftir síðasta skammtinn af Ezmekly.

Frjósemi (geta til að eignast börn)

Ezmekly getur dregið úr frjósemi hjá körlum og konum. Þú skalt ræða það við lækinn áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Ezmekly getur valdið aukaverkunum, þar með talið þreytu (þreytutilfinning eða máttleysi) og þokusýn (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“), sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Ekki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eða ef þú átt í erfiðleikum með sjónina (svo sem þokusýn).

Ezmekly inniheldur natríum

Hvert hylki inniheldur minna en 23 mg af natríum (aðalinnihaldsefni borðsalts), það er að segja er sem næst „natríumlaust“.

3. Hvernig nota á Ezmekly

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Lækningurinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig (eða barnið þitt) miðað við hæð þína og þyngd. Ráðlagður hámarksskammtur er 8 mg á dag (4 mg á 12 klst. fresti). Lækningurinn mun segja þér hversu margar töflur af Ezmekly þú átt að taka.

Hvernig á að taka

- Taktu Ezmekly inn um munn tvisvar á dag, með um 12 klukkustunda millibili. Þú skalt taka þetta lyf á hverjum degi í 21 dag og hætta síðan að taka það í 7 daga. Hvert 28 daga tímabil er kallað meðferðarlota.
- Taktu Ezmekly með eða án matar.
- Þú getur haldið áfram að taka lyfið í meðferðarlótum þar til sjúkdómurinn versnar eða aukaverkanir verða óviðunandi. Ef þú færð aukaverkanir gæti lækningurinn ákveðið að minnka skammtinn, hætta meðferð tímabundið eða varanlega (sjá kafla 2 „Varðarorð og varúðarreglur“).

Dreifitöflurnar skal annað hvort:

- 1) Gleypa í heilu lagi með drykkjarvatni. Ekki skipta töflunum.

EÐA

2) Dreifa í drykkjarvatn. Fylgdu þessum leiðbeiningum til að dreifa töflunni:

- a) Hægt er að nota skammtaglas (og 10 ml sprautu ef nauðsyn krefur), sem lækningurinn eða lyfjafræðingur lætur þig fá, til að undirbúa og gefa lyfið.
- b) Dreifið ávísuðum fjölda dreifitaflna í litlu magni (um 5-10 ml) af drykkjarvatni í skammtaglasinu.
- c) Snúið varlega í hringi þannig að engir kekkir séu eftir. Gætið þess að hella lyfinu ekki niður. Lyfið verður hvítt og skýjað.
- d) Gefið tilbúið lyf um munn. Að öðrum kosti er hægt að draga lyfið upp úr skammtaglasinu í sprautu og gefa það.
- e) Eftir að dreifunni hefur verið kyngt geta lyfjaleifar verið eftir í skammtaglasinu eða sprautunni sem erfitt er að sjá.
- f) Skolið ílátið með litlu magni af drykkjarvatni til viðbótar (u.þ.b. 5-10 ml) og gefðu sjúklingi.
- g) Aðeins skal nota vatn til að dreifa dreifitöflunni.

EÐA

3) Gefið í gegnum næringarslöngur í þarma

- a) Ræðið alltaf við lækningunni eða lyfjafræðing áður en Ezmekly dreifa er gefin í gegnum næringarslöngu í þarma. Lækningurinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingurinn á að sýna hvernig á að gefa Ezmekly dreifu í gegnum næringarslöngu.
- b) Hægt er að gefa Ezmekly dreifu í gegnum nefslöngu eða magaslöngu af stærð French 8 eða stærri.

- c) Notið aðeins næringarslöngur úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýúretani (PUR).
- d) Það gætir þurft ENFIT millistykki til að tengja sprautuna við næringarslöngu.
- e) Fylgið skrefunum hér að ofan til að dreifa töflunni á viðeigandi hátt.
- f) Eftir að töflunni hefur verið dreift í 5-10 ml af vatni á að draga mixtúruna, dreifuna upp úr skammtaglasinu í sprautu.
- g) Þrýstið dreifunni hægt inn í næringarslönguna á meðan sprautunni er haldið í láréttri stöðu.
- h) Notið aðra 5-10 ml af vatni til að skola skammtaglasíð og dragið skolvatnið upp í sprautuna og þrýstið því hægt í gegnum næringarslönguna.
- i) Skolið næringarslönguna samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda strax fyrir og eftir gjöf Ezmekly dreifu.

Ef þú (eða barnið þitt) veikist eftir að hafa tekið Ezmekly

Ef þú kastar upp einhvern tíma eftir að þú hefur tekið Ezmekly skaltu ekki taka aukaskammt. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef þú (eða barnið þitt) tekur meira af Ezmekly mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira af Ezmekly en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef þú (eða barnið þitt) gleymir að taka Ezmekly

Ef þú gleymir að taka skammt af Ezmekly skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef þú (eða barnið þitt) hættir er að taka Ezmekly

Ekki hætta að taka Ezmekly nema lækinn segi þér það þar sem ástand þitt getur versnað.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir aukaverkunum. Læknirinn gæti gert hlé á meðferð með Ezmekly þar til einkennin batna og/eða hann gæti minnkað skammtinn sem þú færð (sjá kafla 3 „Hvernig á að taka“).

Alvarlegar aukaverkanir

Augnvandamál (Algengar: geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ezmekly getur valdið augnvandamálum hjá fullorðnum og börnum. Sum þessara augnvandamála geta leitt til stíflu í bláæð sem flytur vökva úr auga (sjónubláæðalokun eða losun á mismunandi lögum augans (litþekjulos í sjónhimnu)). Láttu lækinn strax vita ef þú færð þokusýn eða aðrar breytingar á sjóninni meðan á meðferð stendur. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka lyfið eða sent þig til sérfræðings ef þú færð einkenni sem eru m.a.:

- þokusjón
- aðrar breytingar á sjón (eins og minnkuð sjón, litaðir punktar í sjónsviði).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af alvarlegu aukaverkunum hér að ofan.

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum.

Fullorðnir

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum bólum (prymlabólulík húðbólga)
- niðurgangur
- aukið magn kreatínínasa í blóði, ensím sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- ógleði
- uppköst
- vöðvaverkir eða beinverkir
- þreyta, máttleysi eða orkuleysi (þreyta)
- kviðverkir
- hægðatregða
- útbrot
- höfuðverkur
- hækkun á lifrarensímum, sem kemur fram í blóðprufum
- þroti á höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- minnkun á blóðmagni sem hjartað dælir (minnkað útfallshlutfall vinstri slegils)
- þurr húð
- kláði
- hárlos eða þynning hárs (hármissir)

Algengar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkað magn daufkyrninga og hvítkorna í blóði (tegundir hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- sár í munni (munnbólga)
- munnþurrkur
- sýkingar í kringum neglur (naglgerðisbólga)
- þurrkur eða kláði í húðútbrotum (exem)
- breytingar á hárlit
- breytingar á áferð hárs

Börn

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn kreatínínasa í blóði, ensím sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- niðurgangur
- húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum bólum (prymlabólulík húðbólga)
- vöðvaverkir eða beinverkir
- kviðverkir
- ógleði
- uppköst
- minnkun á blóðmagni sem hjartað dælir (minnkað útfallshlutfall vinstri slegils)
- höfuðverkur
- útbrot
- sýkingar í kringum neglur (naglgerðisbólga)
- minnkað magn daufkyrninga og hvítkorna í blóði (tegundir hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- sár í munni (munnbólga)
- hækkun á lifrarensímum, sem kemur fram í blóðprufum
- þurr húð
- hárlos eða þynning hárs (hármissir)
- þurrkur eða kláði í húðútbrotum (exem)
- kláði
- breytingar á hárlit
- þreyta, máttleysi eða orkuleysi (þreyta)

- hægðatregða

Algengar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á áferð hárs
- þroti á höndum og fótum (bjúgur í útlimum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ezmekly

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Eftir að töflu hefur verið dreift í vatn er dreifan stöðug í 6 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ezmekly inniheldur

Virka innihaldsefnið er mirdametinib

Hvert dreifitafla inniheldur 1 mg af mirdametinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum kroskarmellósa (E468) (sjá kafla 2 – Ezmekly inniheldur natríum)
Súkralósi (E955)
Magnesíumstereat (E572)

Greipbragð:

Þurrkaður glúkósavökvi
Náttúrulegt bragð
Breytta maíssterkja (E1422)
Tríasetín (E1518)

Lýsing á útliti Ezmekly og pakkningastærðir

Ezmekly 1 mg dreifitafla
Sporöskjulaga, hvítar til beinhvítar dreifitöflur 6 mm × 9 mm með áletruninni „S“ á annarri hliðinni.

Ezmekly er í plastglasi með barnaöryggislokun og ál innsigli. Bómullarhnoðri er í glasinu.

Ezmekly 1 mg dreifitöflur eru í öskju sem inniheldur eitt glas með 42 eða 84 dreifitöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Þýskaland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

<----->