

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg mirdametinibo.

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg mirdametinibo

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės

3 dydžio (apytiksliai 16 mm x 6 mm) kapsulė su šviesiai žalios nepermatomos spalvos korpusu ir dangteliu, ant kurio baltu rašalu atspausdinta „MIR 1 mg“.

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės

1 dydžio (apytiksliai 19 mm x 7 mm) kapsulė su baltos nepermatomos spalvos korpusu ir melsvai žalsvos nepermatomos spalvos dangteliu, ant kurio baltu rašalu atspausdinta „MIR 2 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ezmekly monoterapija yra skirta simptominių, neoperuojamų pleksiforminių neurofibromų (PN) gydymui 2 metų ir vyresniems vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ezmekly turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis su NF1 susijusių navikų diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Ezmekly dozė yra 2 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP), turi būti vartojama du kartus per parą (maždaug 12 valandų laikotarpyje), pirmąsias 21 kiekvieno 28 parų ciklo paras. Didžiausia dozė – 4 mg du kartus per parą (žr. 1 lentelę).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų ir pacientams, kurie negali nuryti sveikų kapsulių, Ezmekly taip pat tiekiamas 1 mg disperguojamųjų tablečių forma, kurias galima disperguoti vandenyje. Rekomenduojama dozė pacientams, kurių KPP yra mažesnis nei 0,40 m², nenustatyta.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno paviršiaus plotą

Kūno paviršiaus plotas (KPP)	Rekomenduojamas dozavimas
0,40 – 0,69 m ²	1 mg du kartus per parą
0,70 – 1,04 m ²	2 mg du kartus per parą
1,05 – 1,49 m ²	3 mg du kartus per parą
≥1,50 m ²	4 mg du kartus per parą

Gydymo trukmė

Gydymas Ezmekly turi būti tęsiamas tol, kol progresuoja PN arba išsivysto nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus Ezmekly dozę, papildomos dozės vartoti negalima. Pacientas turi tęsti gydymą nuo kitos suplanuotos dozės.

Vėmimas

Jeigu po Ezmekly pavartojimo pacientas pradėjo vemti, papildomos dozės vartoti negalima. Pacientas turi tęsti gydymą nuo kitos suplanuotos dozės. Vėmimo atvejai turi būti gydomi kliniškai, įskaitant vėmimą slopinančių vaistinių preparatų vartojimą.

Dozės koregavimas

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai sustabdyti Ezmekly vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą visam laikui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Rekomenduojamas dozės mažinimas pateikiamas 2 lentelėje. Pacientams, kurie netoleruoja Ezmekly, vieną kartą sumažinus dozę, gydymą nutraukti visam laikui.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas

Kūno paviršiaus plotas (KPP)	Dozės mažinimas	
	Ryte	Vakare
0,40 – 0,69 m ²	1 mg kartą per parą	
0,70 – 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 – 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Pacientų gydymas, atsižvelgiant į su šiuo vaistiniu preparatu susijusias nepageidaujamas reakcijas, pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas ^a	Ezmekly rekomenduojamas dozės koregavimas
Toksinis poveikis akims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
≤ 2 laipsnio	Tęsti gydymą. Apsvarstyti galimybę atlikti oftalmologinius tyrimus kas 2–4 savaites, kol būklė pagerės.
≥ 3 laipsnio	Nutraukti gydymą, kol būklė pagerės. Jei pasveikstama per trumpiau kaip 14 parų, tęsti gydymą sumažinta doze (žr. 2 lentelę). Jei pasveikstama per ilgiau kaip 14 parų, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.
Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka be simptomų (angl. retinal pigment epithelial detachment, RPED)	Tęsti gydymą. Oftalmologinis tyrimas turi būti atliekamas kas 3 savaites, kol sutrikimas praeis.
RPED su simptomais	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Tinklainės venos užsikimšimas (angl. retinal vein occlusion, RVO)	Baigti gydymą visam laikui.
Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
Absoliutus LVEF sumažėjimas mažiau kaip 20 % palyginus su pradine riba ir didesnis už apatinę normos ribą, simptomų nėra	Tęsti gydymą.
Absoliutus LVEF sumažėjimas 10 % arba daugiau už pradinę ribą ir mažiau už apatinę normos ribą, simptomų nėra	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Bet koks absoliutus LVEF sumažėjimas 20 % arba daugiau už pradinę ribą	Baigti gydymą visam laikui.
Toksinis poveikis odai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
1 arba 2 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Tęsti gydymą.
Netoleruotinas 2 arba 3 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
3 arba 4 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Kitos nepageidaujamos reakcijos	
Netoleruojami 2 arba 3 laipsnio atvejai	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
4 laipsnis	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę). Apsvarstyti gydymo nutraukimą.

^a Pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. National Cancer Institute, NCI) bendrų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5 versiją.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Klinikinių duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Ezmekly nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrKl} \geq 15$ iki < 30 ml/min) arba galutinės stadijos inkstų liga (angl. end stage renal disease, ESRD), todėl dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> \text{VNR}$ iki $1,5 \times \text{VNR}$ arba bendrojo bilirubino kiekis $\leq \text{VNR}$ ir $\text{AST} > \text{VNR}$), dozės koreguoti nerekomenduojama. Ezmekly nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ezmekly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ezmekly skirtas vartoti per burną.

Kapsulės gali būti vartojamos valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Ezmekly kapsulės turi būti nuryjamos visos, užgeriant vandeniu. Kapsulių negalima kramtyti, laužyti ar atidaryti, kad užtikrinti iki galo nurytą dozę.

Vaikams nuo 2 iki 6 metų amžiaus ir pacientams, negalintiems nuryti pilnų kapsulių, Ezmekly taip pat yra tiekiamas 1 mg disperguojamųjų tablečių forma, kuri gali būti ištirpinta vandenyje. Vartojimo būdą žr. Ezmekly disperguojamųjų tablečių charakteristikų santraukoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis akims

Reikia perspėti pacientus, kad praneštų apie bet kokius naujus regos sutrikimus. Klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams, vartojusiems Ezmekly, buvo dažnai pranešta apie tinklainės venos užsikimšimą (angl. retinal vein occlusion, RVO) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (angl. retinal pigment epithelial detachment, RPED) (žr. 4.8 skyrių).

Vaikams, paaugliams ir suaugusiems būtina atlikti išsamų oftalmologinį tyrimą prieš pradedant gydymą, reguliariais intervalais gydymo metu ir bet kuriuo metu, kai pacientas praneša apie naujus arba blogėjančius regėjimo pokyčius, pvz., neryškų matymą. Dėl nepageidaujamų reakcijų į akis gydymą mirdametinibu reikia nutraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti visam laikui, atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą. Jei diagnozuojamas RVO, gydymą mirdametinibu reikia visam laikui nutraukti. Jei diagnozuojamas simptominis RPED, gydymą mirdametinibu reikia nutraukti, kol sutrikimas išnyks, o atnaujinus gydymą – sumažinti dozę. Pacientams, kuriems diagnozuotas RPED be sumažėjusio regėjimo aštrumo, gydymą galima tęsti, tačiau kas 3 savaites reikia atlikti oftalmologinį tyrimą, kol sutrikimas išnyks (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF) sumažėjimas

Besimptomis LVEF sumažėjimas $\geq 10\%$ nuo pradinės ribos pasireiškė 16 % suaugusiųjų ir 27 % vaikų populiacijos pacientų ReNeu tyrimo metu. Visi LVEF sumažėjimo atvejai klinikinių tyrimų metu, tiek suaugusiųjų, tiek vaikų grupėse, buvo besimptomiai (žr. 4.8 skyrių).

Netirti pacientai, kurių anamnezėje užfiksuota sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija arba kurių pradinis LVEF buvo mažesnis už institucijos nustatytą apatinę normos ribą (ANR). Prieš pradedant gydymą reikia ištirti pacientą ultragarsu ir nustatyti pradinį LVEF; pirmaisiais gydymo metais rekomenduojama kas 3 mėnesius kartoti tyrimą, vėliau – atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Prieš pradedant gydymą, išstūmimo frakcija turi būti didesnė už institucijos ANR.

Sumažėjus LVEF, galima laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui baigti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis odai

ReNeu tyrimo metu buvo pranešta apie nepageidaujamas odos reakcijas, įskaitant išbėrimą (aknės tipo ir ne aknės tipo), sausą odą, niežėjimą, egzemą ir plaukų pokyčius (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai turi kreiptis į gydytoją arba slaugytoją, jei pasireiškia bet kokios odos reakcijos. Palaikomasis gydymas, pvz., kremų emolientų naudojimas, turėtų būti pradėtas pastebėjus pirmuosius toksinio poveikio odai požymius. Gydymą mirdametinibu reikia laikinai sustabdyti, sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti, atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Kancerogeninio poveikio rizika

Negalima atmesti galimo kancerogeninio poveikio žmonėms esant klinikinei ekspozicijai (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingos moterys / kontracepcijos priemonės moterims ir vyrams

Mirdametinibo vartoti nerekomenduojama vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Visiems pacientams – tiek vyrams, tiek moterims, galintiems susilaukti vaikų – turi būti patarta naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis mirdametinibo farmakokinetikai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad mirdametinibą metabolizuoja daug uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) ir karboksilesterazės (CES) fermentų. Klinikinių tyrimų, vertinančių stipraus šių fermentų induktoriaus ir inhibitoriaus poveikį, neatlikta. Todėl reikia būti atsargiems, kai mirdametinibas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja arba slopina šiuos fermentus: probenecidu, diklofenaku (UGT inhibitoriais), rifampicinu (UGT induktoriumi) (žr. 5.2 skyrių).

Mirdametinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Hormoninės kontracepcijos priemonės

Mirdametinibo poveikis sisteminio veikimo hormoninių kontraceptinių priemonių ekspozicijai nebuvo įvertintas. Todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormonines kontraceptines priemones, reikia rekomenduoti naudoti papildomą barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis mirdametinibui

Mirdametinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriais, rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais ir H₂ receptorių antagonistais neturėtų turėti kliniškai reikšmingo poveikio, nes mirdametinibas neturi nuo pH priklausomo tirpumo. Ezmekly be apribojimų gali būti vartojamas kartu su skrandžio pH modifikuojančiomis medžiagomis (t. y. H₂ receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris reikiareikia įspėti, kad gydymas Ezmekly gali pakenkti vaisiui, ir kad jos neturėtų pastoti gydymo Ezmekly metu. Prieš pradedant gydymą vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumą testą. Tiek moterims, tiek vyrams, galintiems susilaukti vaikų, turi būti patarta naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu bei atitinkamai 6 mėnesius (moterims) ir 3 mėnesius (vyrams) po paskutinės dozės pavartojimo. Mirdametinibo poveikis sisteminio poveikio hormoninių kontraceptinių priemonių ekspozicijai nebuvo vertintas, todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninius kontraceptikus, rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį metodą.

Nėštumas

Duomenų apie mirdametinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Ezmekly negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Jeigu gydymo Ezmekly metu pastoja pacientė arba paciento partnerė, ji turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar mirdametinibas ar jo metabolitų išsiskiria į moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl žindymą reikia nutraukti gydymo Ezmekly metu ir nutraukti bent 1 savaitei po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, Ezmekly gali sutrikdyti vaisingumą vyrams ir moterims, galintiems susilaukti vaikų. Ar šis poveikis vyrų bei moterų lytiniais organams yra grįžtamas, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie mirdametinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Galima rizika žmonėms nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ezmekly gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gydant mirdametinibu buvo pranešta apie nuovargį ir neryškų matymą (žr. 4.8 skyrių). Šių simptomų pajutę pacientai vairuoti ir valdyti mechanizmus turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų, sergančių NF1, populiacijoje dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos buvo: aknės tipo dermatitas (83 %), viduriavimas (55 %), pykinimas (55 %), kreatinfosfokinazė kiekio kraujyje padidėjimas (47 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmas (41 %), vėmimas (37 %) ir nuovargis (36 %). Daugiau kaip 1 suaugusiam pacientui pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, buvo: aknės tipo dermatitas, viduriavimas, pykinimas, bėrimas ir vėmimas. Buvo pranešta ir apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pilvo skausmą (3 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmą (1,3 %) ir tinklainės venos okliuziją (1,3 %).

Vaikų, sergančių NF1, populiacijoje dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos buvo: kreatinfosfokinazės kiekio kraujyje padidėjimas (59 %), viduriavimas (53 %), aknės tipo dermatitas (43 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmas (41 %), pilvo skausmas (40 %), vėmimas (40 %) ir galvos skausmas (36 %). Buvo pranešta ir apie šią sunkią nepageidaujamą reakciją: raumenų ir kaulų skausmą (1,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Mirdametinibo saugumo duomenys nustatyti įvertinus bendrą saugumo populiaciją, kurią sudarė 75 suaugusieji ir 58 vaikai, vartoję 2 mg/m² du kartus per parą pirmąsias 21 kiekvieno 28 parų ciklo paras. Šią pacientų grupę sudarė 114 pacientų (58 suaugusieji ir 56 vaikai) iš ReNeu (pagrindinio duomenų rinkinio) ir 19 pacientų (17 suaugusiųjų ir 2 vaikų) iš NF-106 tyrimo.

Suaugusiųjų populiacijoje (N = 75) mirdametinibo vartojimo mediana buvo 18,7 mėn. (intervalas: nuo 0,4 iki 45,6 mėn.).

Vaikų populiacijoje (N = 58, įskaitant 32 pacientus nuo 2 iki 11 metų amžiaus) mirdametinibo vartojimo mediana buvo 21,9 mėn. (intervalas: nuo 1,6 iki 40,1 mėn.).

4 lentelėje pateikiamos saugumo populiacijoje nustatytos nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje OSK pasirinktinai terminai išvardinti mažėjančio dažnio ir toliau mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos nustatytos saugumo populiacijoje

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA terminas	Suaugusiųjų populiacija (N=75)		Vaikų populiacija (N=58)	
		Bendras dažnis (visų CTCAE laipsnių)	3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimų dažnis	Bendras dažnis (visų CTCAE laipsnių)	3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimų dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Paronichija	Dažnas (3 %)	-	Labai dažnas (33 %)	-
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (16 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (36 %)	Dažnas (2 %)
Akių sutrikimai	Neryškus matymas	Dažnas (9 %)	-	Dažnas (7 %)	-
	Tinklainės venos užsikimšimas	Dažnas (9 %)	Dažnas (1 %)	-	-
	Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (angl. RPED)	Dažnas (1 %)	-	-	-
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (55 %)	-	Labai dažnas (53 %)	Dažnas (5 %)
	Pykinimas	Labai dažnas (55 %)	-	Labai dažnas (29 %)	-
	Vėmimas	Labai dažnas (37 %)	-	Labai dažnas (40 %)	-
	Pilvo skausmas ^a	Labai dažnas (20 %)	Dažnas (4 %)	Labai dažnas (40 %)	Dažnas (3 %)

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA terminas	Suaugusiųjų populiacija (N=75)		Vaikų populiacija (N=58)	
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (19 %)	-	Labai dažnas (10 %)	-
	Burnos džiūvimas	Dažnas (7 %)	-	-	-
	Stomatitas ^b	Dažnas (5 %)	-	Labai dažnas (19 %)	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Aknės tipo dermatitas	Labai dažnas (19 %)	Dažnas (5 %)	Labai dažnas (43 %)	Dažnas (2 %)
	Bėrimas ^c	Labai dažnas (17 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (33 %)	Dažnas (2 %)
	Sausa oda	Labai dažnas (13 %)	-	Labai dažnas (17 %)	-
	Alopecija	Labai dažnas (12 %)	-	Labai dažnas (14 %)	-
	Niežėjimas	Labai dažnas (13 %)	-	Labai dažnas (12 %)	-
	Egzema	Dažnas (3 %)	-	Labai dažnas (14 %)	-
	Plaukų spalvos pakitimai	Dažnas (1 %)	-	Labai dažnas (12 %)	-
	Pakitusi plaukų struktūra	Dažnas (1 %)	-	Dažnas (5 %)	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas ^d	Labai dažnas (41 %)	Dažnas (7 %)	Labai dažnas (41 %)	Dažnas (2 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (36 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (12 %)	-
	Periferinė edema ^e	Labai dažnas (12 %)	-	Dažnas (5 %)	-
	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnas (47 %)	Dažnas (3 %)	Labai dažnas (12 %)	Dažnas (5 %)
	Padidėjęs AST aktyvumas	Labai dažnas (16 %)	-	Dažnas (9 %)	-
	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje	Labai dažnas (14 %)	-	Labai dažnas (24 %)	-
	Sumažėjusi išstūmio frakcija	Labai dažnas (12 %)	-	Labai dažnas (26 %)	Dažnas (2 %)
	Neutrofilų kiekio sumažėjimas	Dažnas (8 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (30 %)	Labai dažnas (11 %)
	Leukocitų kiekio sumažėjimas	Dažnas (7 %)	-	Labai dažnas (39 %)	-
	Padidėjęs ALT aktyvumas	Dažnas (7 %)	-	Labai dažnas (21 %)	-

^a Pilvo skausmas, įskaitant tiek pilvo, tiek viršutinės pilvo dalies skausmą

^b Stomatitas apima stomatito, burnos opas bei aftines opas.

^c Bėrimas apima išbėrimą, makulopapulinį bėrimą, pustulinį bėrimą, eriteminį bėrimą, papulinį bėrimą, pleiskanojantį bėrimą, makulinį bėrimą ir niežtintį bėrimą.

^d Skeleto ir raumenų skausmas apima raumenų ir skeleto skausmą, mialgiją, galūnių skausmą, nugaros skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą, nesusijusį su širdies kilmės krūtinės skausmą, artralgią ir kaulų skausmą.

^e Periferinė edema apima periferinę edemą ir galūnių (periferinių) patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toksinis poveikis akims

ReNeu tyrimo metu tinklainės venos užsikimšimas (angl. RVO) buvo nustatyta 3 % suaugusiųjų pacientų, įskaitant 3 laipsnio RVO, pasireikšusių 1,7 % pacientų ir nulėmusių nuolatinį gydymo nutraukimą. Besimptomė 1 laipsnio tinklainės pigmentinio epitelio atsisluoksniavimo forma nustatyta 1,7 % pacientų; šis atvejis buvo suvaldytas nepakeitus dozės. Neryškus matymas buvo praneštas 12 % suaugusiųjų pacientų. Vidutinė pirmo toksinio poveikio akims pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 147 dienos. Vidutinė toksinio poveikio akims trukmė buvo 267 dienos. Šioje suaugusiųjų grupėje 38 % pacientų pranešė apie visišką toksinio poveikio akims išnykimą, o 25 % - apie išnykusius reiškinius su liekamaisiais reiškiniais.

Neryškus matymas buvo praneštas 7 % vaikų populiacijos pacientų. Vidutinė pirmo neryškaus matymo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 161 diena. Vidutinė šio reiškinio išnykimo trukmė – 29 dienos. Visi vaikų populiacijos pacientai pranešė apie neryškaus matymo išnykimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (angl. LVEF) sumažėjimas

ReNeu tyrimo metu besimptomė, sumažėjusi LVEF buvo praneštas 16 % suaugusiųjų pacientų. Iš jų tik vienam pacientui LVEF sumažėjo iki < 50 %, dėl ko gydymas buvo nutrauktas, po kurio LVEF rodikliai sugrįžo į normalias vertes. Iš likusių suaugusiųjų pacientų, kuriems pasireiškė LVEF sumažėjimas, 5 suaugusiesiems buvo taikytas gydymo nutraukimas, o vienam pacientui – dozės sumažinimas. Vidutinė pirmo LVEF sumažėjimo pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 70 dienų. LVEF sumažėjimas išnyko 89 % suaugusiųjų pacientų.

ReNeu tyrimo metu besimptomis LVEF sumažėjimas buvo praneštas 27 % vaikų populiacijos pacientų. Iš jų, 1 pacientui pasireiškė LVEF sumažėjo iki < 50 %, tačiau rodikliai sugrįžo į normalias vertes. Vienam pacientui pasireiškė 3 laipsnio LVEF sumažėjimas, kuris išnyko nekeičiant dozės, o kitam pacientui, kuriam pasireiškė 2 laipsnio LVEF sumažėjimas, buvo taikytas gydymo nutraukimas. Likusių 12 pacientų LVEF sumažėjimo atvejai buvo 2 laipsnio ir dėl jų nebuvo imtasi jokių veiksmų, susijusių su tyrimo gydymu. Vidutinė pirmo LVEF sumažėjimo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 132 dienos. LVEF sumažėjimas išnyko 67 % vaikų pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Toksinis poveikis odai

ReNeu tyrimo metu aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė 90 % suaugusiųjų pacientų. 3 laipsnio aknės tipo dermatitas ir kiti bėrimai pasireiškė atitinkamai 9 % ir 1,7 % suaugusiųjų pacientų. Dėl bėrimų gydymas buvo nutrauktas 10 % suaugusiųjų pacientų ir 10 % atvejų buvo sumažinta dozė. Vidutinė pirmo bėrimo pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 9 dienos. Vidutinė bėrimo išnykimo trukmė – 115 dienų. Šioje suaugusiųjų pacientų grupėje 33 pacientai (64 %) pranešė apie bėrimo išnykimą, 3 pacientai (6 %) – apie išnykimą su liekamaisiais reiškiniais, o 8 pacientai (15 %) – kad bėrimas vis dar nyksta.

ReNeu tyrimo metu aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė 70 % vaikų populiacijos pacientų. 3 laipsnio aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė atitinkamai 1,8 % ir 1,8 % pacientų. Dėl bėrimų gydymas buvo nutrauktas 4 % vaikų populiacijos pacientų, o 4 % pacientų buvo sumažinta dozė. Aknės tipo dermatitas dažniau pasireiškė 12-17 metų amžiaus pacientams, o kiti bėrimai – 2-11 metų amžiaus pacientams. Vidutinė pirmo bėrimo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 15 dienų. Vidutinė bėrimo išnykimo trukmė – 155 dienos. Šioje vaikų populiacijos pacientų grupėje 27 pacientai (69 %) pranešė apie bėrimo išnykimą, o 3 pacientai (8 %) – kad bėrimas vis dar nyksta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skeleto ir raumenų skausmas

ReNeu tyrimo metu skeleto ir raumenų skausmas (įskaitant skeleto ir raumenų skausmą, mialgiją, galūnių skausmą, nugaros skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą, nesusijusį su širdies kilme krūtinės skausmą, artralgiją ir kaulų skausmą) buvo praneštas 41 % suaugusiųjų ir 41 % vaikų populiacijos pacientų. Skeleto ir raumenų skausmo gydymui, kartu vartoti vaistiniai preparatai buvo nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, neopioidiniai analgetikai ir gliukokortikoidai. Skeleto ir raumenų skausmą reikia gydyti pagal klinikinę būklę.

Padidėję AST ir ALT

ReNeu tyrimo metu laboratoriniai ALT padidėjimo pokyčiai buvo nustatyti 9 % suaugusiųjų ir 21 % vaikų populiacijos pacientų. Laboratoriniai AST padidėjimo pokyčiai buvo nustatyti 18 % suaugusiųjų ir 9 % vaikų pacientų. Visi atvejai buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, 3 laipsnio atvejų nenustatyta. Padidėję ALT ir AST nesukėlė gydymo nutraukimų, dozės sumažinimų ar pertraukų. ALT ir AST padidėjimą reikia stebėti ir valdyti pagal klinikinę situaciją.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo nuo perdozavimo nėra. Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei taikyti simptominį gydymą ir tinkamą stebėseną, jei būtina. Dializė nėra veiksminga gydyti perdozavimui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, mitogenų aktyvinamų proteinkinazių (MEK) inhibitoriai, ATC kodas – L01EE05.

Veikimo mechanizmas

Mirdametinibas yra selektyvus, nekonkurencinis mitogenų aktyvinamų proteinkinazių Nr. 1 ir 2 (MEK 1/2) inhibitorius. Mirdametinibas blokuoja MEK aktyvumą ir žiurkės sarkomos (angl. RAS) – greitai progresuojančios fibrosarkomos (angl. – RAF) – MEK kaskadą. Dėl to nuslopinus MEK galima blokuoti navikinių ląstelių, kuriose RAF-MEK- ekstraląstelinio signalo reguliuojama kinazės (ERK) kaskada suaktyvėjusi, proliferaciją ir išgyvenimą.

Klinikinis veiksmingumas

Mirdametinibo veiksmingumas buvo įvertintas 114 pacientų ReNeu, daugiacentrio atviro, vienos grupės 2 fazės tyrime, kuriame dalyvavo ≥ 2 metų pacientai, kuriems buvo simptominė neoperuojama NF1-PN, sukelianti reikšmingą sergamumą. Neoperuotinas PN buvo apibrėžiamas kaip PN, kurio negalima visiškai chirurginiu būdu pašalinti be didelio sergamumo pavojaus dėl: gyvybinių struktūrų uždegimo arba arti jų, invaziškumo arba didelio PN kraujagyslingumo. Pacientai vartojo Ezmekly 2 mg/m² per burną du kartus per parą pirmąsias 21 kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Iš viso Ezmekly vartojo 58 suaugusieji pacientai. Vidutinė amžiaus mediana buvo 34,5 metų (intervalas nuo 18 iki 69 metų); 85 % buvo baltaodžiai, 64 % - moterys, o 3,4 % pacientų buvo vyresni kaip 65 metų. Maždaug pusei pacientų (53 %) tyrimo pradžioje nustatytas progresuojančios PN, 48 % pacientų navikas buvo galvos bei kaklo srityje, o 69 % buvo atlikta ankstesnė chirurginė operacija. Visiems pacientams pasireiškė reikšmingas sergamumas. Dažniausiai praneštos būklės buvo skausmas (90 %), išvaizdos pakitimai arba ryškūs iškraipymai (52 %) ir judėjimo sutrikimai (40 %).

Iš viso Ezmekly vartojo 56 vaikų populiacijos pacientai; 57 % iš jų buvo 2-11 metų amžiaus, o 43 % - 12-17 metų amžiaus. Vidutinė amžiaus mediana buvo 10,0 metų (intervalas nuo 2 iki 17 metų); 66 % buvo baltaodžiai, 54 % - mergaitės. Pusės dalyvių (50 %) navikas buvo galvos bei kaklo srityje, daugumai dalyvių (63 %) tyrimo pradžioje buvo nustatytas progresuojančios PN, o 36 % buvo atlikta ankstesnė chirurginė operacija. Daugumai pacientų (96 %) pasireiškė reikšmingas sergamumas. Dažniausiai praneštos būklės buvo skausmas (70 %), išvaizdos pakitimai arba ryškūs iškraipymai (50 %) ir judėjimo sutrikimai (27 %).

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (angl. objective response rate, ORR), apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas (tikslinių PN išnykimas) arba patvirtintas dalinis atsakas (≥ 20 % PN tūrio sumažėjimas, patvirtintas dviejose iš eilės naviko vertinimo apžvalgose maždaug kas keturis ciklus 2-6 mėnesių laikotarpiu 24 ciklų gydymo fazėje), procentinė dalis. Naviko atsakas buvo vertinamas aklo nepriklausomo centrinio vertinimo (angl. BICR) metu maždaug kas keturis ciklus, naudojant tūrinę magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Objektyvaus atsako dažnis buvo vertinamas pagal Neurofibromatozės ir švanomatozės atsako vertinimo (angl. Response Evaluation in Neurofibromatosis ir Schwannomatosis, REiNS) kriterijus, kuriuos sudarė du iš eilės nustatyti dalinio arba visiško atsako įvertinimai BICR būdų 2-6 mėnesių laikotarpiu 24 ciklų gydymo fazėje.

Antrinis veiksmingumo tikslas buvo nustatyti atsako trukmę pacientams, kuriems pasireiškė patvirtintas objektyvus atsakas.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje. Vidutinė atsako pasireiškimo trukmė suaugusiųjų grupėje buvo 7,8 mėnesio (intervalas: nuo 4,0 iki 19,0 mėnesių), o vaikų grupėje – 7,9 mėnesio (intervalas: nuo 4,1 iki 18,8 mėnesių). Vidutinė atsako trukmė nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje.

5 lentelė. ReNeu veiksmingumo rezultatai

	Suaugusieji (N=58)	Vaikų populiacija (N=56)
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis pagal REiNS kriterijus, vertintas BICR būdu^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % PI ^c	(29,55)	(38,65)
Patvirtintas visiškas atsakas, n (%)	0	0
Patvirtintas dalinis atsakas, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Atsako trukmė		
AT ≥ 12 mėnesių ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
AT ≥ 24 mėnesiai ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; BICR = aklas nepriklausomas centrinis vertinimas; REiNS = Neurofibromatozės ir švanomatozės atsako vertinimas; AT = atsako trukmė;

^a Patvirtintas objektyvus atsakas buvo apibrėžiamas kaip du iš eilės nustatyti dalinio arba visiško atsako įvertinimai, atlikti BICR būdu per 2-6 mėnesius 24 ciklų gydymo fazėje;

^b Pacientai, kuriems nebuvo atliktas MRT įvertinimas po pradinio vertinimo arba nebuvo nustatytas patvirtintas objektyvus atsakas, buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą;

^c Apskaičiuotas taikant Clopper-Pearson metodą.

^d Atsako trukmė (duomenų atranka, 2024 m. birželis) buvo vertinta taikant Kaplan-Meier metodą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Sąlyginė registracija

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Mirdametinibo farmakokinetika buvo tirta sveikiems asmenims, NF1-PN pacientams ir pacientams, sergantiems išplitusiu vėžiu.

Absorbcija

Vartojant per burną pakartotines 2 mg/m² dozes du kartus per parą, geometrinis vidurkis [variacijos koeficientas (CV %)] C_{max} ir AUC_{last} suaugusiesiems NF1-PN sergantiems pacientams buvo atitinkamai 188 (52 %) ng/ml ir 431 (43 %) ng·h/ml. Po vartojimo per burną, mirdametinibas sukėlė maksimalią pastovią plazmos koncentraciją (T_{max}) maždaug po vienos valandos nuo dozės pavartojimo.

Maisto įtaka

Sveikiems suaugusiesiems, pavartojus vienkartinę 20 mg dozę, kartu su riebiu, daug kalorijų turinčiu maistu, mirdametinibas sumažino C_{max} 43 %, tuo tarpu plotas po vaistinio preparato koncentracijos plazmoje kreive (AUC) reikšmingai nepakito (AUC_{inf} sumažėjo 7 %). Laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija (T_{max}), pailgėjo maždaug 3 valandomis. Poveikis C_{max} laikomas kliniškai nereikšmingu dėl bendro poveikio organizmui nebuvimo.

Pasiskirstymas

Pavartojus vienkartinę 4 mg [¹⁴C] mirdametinibo geriamąją dozę sveikiems asmenims, vidutinis matomas pasiskirstymo tūris buvo 255 l. Mirdametinibas žmogaus plazmos baltymų prie jo prisijungia daugiau kaip 99 %. Daugiausia mirdametinibas jungiasi su žmogaus serumo albuminu (> 99 %). Prisijungimas prie α-1 rūgščiojo glikoproteino (angl. AAG) svyravo nuo 17,2 % iki 54,3 %. Kraujo ir plazmos koncentracijų santykis buvo 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinibas daugiausiai metabolizuojamas gliukuroninimo, hidrolizės ir oksidacijos būdu, dalyvaujant uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) ir karboksilesterazės (CES) fermentams. Šių procesų metu susidaro atitinkamai M22 (antrinis O-gliukoronido metabolitas) ir M15 (karboksirūgšties metabolitas). Mažiau nei 10 % veikliosios medžiagos išsiskiria nepakitusios formos. Mažiau nei 10 % veikliosios medžiagos išsiskiria nepakitusios formos.

Sąveikos

Mirdametinibo poveikis CYP450 fermentams

Tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas, M15 ir M22 nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 inhibitorius. Mirdametinibas ir M22 neslopina CYP2C8 ar CYP2C9. M15 slopina CYP2C8 ir CYP2C9 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, slopinimo tikimybė yra maža. Tyrimo *in vitro* tyrimų duomenimis, mirdametinibas neindukuoja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19. Mirdametinibas indukuoja CYP3A4 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, CYP3A4 indukcijos tikimybė yra maža.

Mirdametinibo poveikis uridino difosfato gliukuronoziltransferazėms (UGT)

Tyrimo *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, mirdametinibas nėra izofermentų UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ar UGT2B15 inhibitorius. Tyrimo *in vitro* duomenimis, M15 nėra izofermentų UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ar UGT2B17 inhibitorius. M15 slopina UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, slopinimo tikimybė yra maža.

Mirdametinibo sąveika su baltyminiais nešikliais

Tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas ir M15 neslopina atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP), P-glikoproteino (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K nešiklių.

Tyrimo *in vitro* duomenimis, M22 neslopina P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K nešiklių. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, M22 slopina BCRP, OATP1B1 ir OATP2B1, tačiau šių poveikių klinikinės reikšmės negalima nustatyti, nes nėra aišku dėl maksimalios M22 koncentracijos kraujo plazmoje ir jo jungimosi prie baltymų.

Remiantis tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas yra BCRP ir P-gp nešiklių substratas, o M15 – BCRP nešiklio substratas, tačiau šie duomenys, tikėtina, neturi klinikinės reikšmės.

Eliminacija

Sveikiems suaugusiems, per burną pavartojus vienkartinę 4 mg radioaktyviu izotopu pažymėto mirdametinibo dozę, 68 % dozės buvo pašalinta su šlapimu (0,7 % nepakitusios formos), o 27 % - su išmatomis (8,7 % nepakitusios formos su šlapimu ir išmatomis). Vidutinė galutinė pusinė eliminacijos trukmė – 28 valandos. Matomas sisteminis klirensas (CL/F) – 6,34 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Mirdametinibo ekspozicija, vertinama pagal C_{max} ir AUC_{tau} , paprastai didėjo proporcingai dozei nuo 1 mg vieną ar du kartus per parą (QD/BID) iki 30 mg du kartus per parą. Dozės ir ekspozicijos tiesinis ryšys buvo patvirtintas atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, taikytą 1-20 mg mirdametinibo dozavimo intervalui du kartus per parą. Vidutinis kaupimosi koeficientas, priklausomai nuo dozės (1-30 mg), svyravo nuo 1,1 iki 1,9.

Pacientams, sergantiems NF1-PN, pastovios koncentracijos vidutiniškai pasiekiamos praėjus maždaug 6 dienoms nuo kartotinio vartojimo pradžios.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacine farmakokinetine analize, amžius (nuo 2 iki 86 metų), lytis ir rasė (72 % baltodžių, 11 % juodaodžių arba afroamerikiečių ir 12 % azijiečių) reikšmingos įtakos mirdametinibo farmakokinetikai nedaro.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, formalūs farmakokinetikos tyrimai nebuvo atlikti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinė inkstų ligos (GIL) stadija, nėra.

Pacientai, kurių kreatinino klirensas atitiko lengvo arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, dalyvavo mirdametinibo klinikiniuose tyimuose. Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (vertinant pagal kreatinino klirensą) neturi įtakos mirdametinibo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, formalūs farmakokinetikos tyrimai nebuvo atlikti. Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos ekspozicijai nedaro.

Vaikų populiacija

Vaikų farmakokinetikos profilis yra panašus į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Genotoksiškumas/Kancerogeniškumas

Mirdametinibas nebuvo genotoksiškas bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrime arba žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrime, tačiau rezultatų neapibrėžtumas nustatytas *in vivo* mikrobranduolių tyrime ir *in vivo* chromosomų aberacijų tyrime su žiurkėmis. Genotoksiškumo rizikos žmonėms atmesti negalima. Mirdametinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio transgeninėms pelėms, vartojant 5 mg/kg/per parą dozę (3 kartus viršijančią ekspoziciją žmonėms). Kadangi esant klinikinėms ekspozicijoms genotoksiškumo rizikos žmonėms atmesti negalima, o dviejų metų kancerogeniškumo tyrimas su žiurkėmis atliktas taikant ekspozicijas, mažesnes už kliniškines, kancerogeniškumo rizikos atmesti taip pat negalima.

Kartojamų dozių toksinis poveikis

Geriamojo vartojimo kartojamų dozių toksinio poveikio tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir šunimis iki 3 mėnesių, pagrindinis toksinis MEK slopinimo poveikis pasireiškė odoje ir virškinamajame trakte, esant mažesnėms ekspozicijoms, negu yra taikomos žmonėms. 3 mėnesių trukmės mirdametinibo tyrime su žiurkėmis, esant ekspozicijoms, maždaug prilygstančioms žmonių ekspozicijai, žiurkėms buvo nustatyta šlaunikaulio epifizės augimo plokštelės displazija, ilgųjų kaulų metafizės kaulų trabekulių sustorėjimas. Žiurkių patinai buvo jautresni šiems poveikiams. Kitų rūšių gyvūnams (šunims, beždžionėms ir pelėms) šių kaulų pažeidimų nepastebėta. Epifizės augimo plokštelės displazijos grįžtamumas nebuvo įvertintas. Žiurkėms sisteminis mineralizavimasis ir su akimis susiję pakitimai (ragenos drumstėjimas bei ragenos epitelio atrofija arba suplonėjimas) buvo stebėti kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimuose, esant ekspozicijoms, mažesnėms nei taikomos žmonėms. Kepenų fermentų padidėjimas (žiurkėms) ir hepatocitų nekrozė (žiurkėms, pelėms ir šunims) buvo nustatyta esant ekspozicijoms, panašioms į kliniškines. Dviejų savaičių tyrime su *cynomolgus* beždžionėmis toksinis poveikis tulžies pūslei buvo pastebėtas esant ekspozicijoms, daugiau kaip 2,5 karto viršijančioms žmonių ekspoziciją.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekant vaisingumo tyrimą su žiurkių patiniais ir patelėmis, skiriamas iki 1,0 mg/kg/per parą dozės (pagal AUC maždaug atitinkančią žmonėms rekomenduojamą ekspoziciją), neturėjo įtakos poravimosi rodikliams ar vaisingumui abiejų lyčių gyvūnams. 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksikologijos tyrime su žiurkėmis, mirdametinibas, skiriant dozes $\geq 0,3$ mg/kg/per parą (0,5 karto mažesnė už žmonėms taikomą ekspoziciją), sukėlė kiaušidžių masės sumažėjimą ir padidėjusį folikulinį cistų kiekį, susijusį su geltonkūnių (*corpora lutea*) skaičiaus sumažėjimu, taip pat sėklidžių hipoceliuliarumą ir prielipo masės sumažėjimą, esant 1 mg/kg/per parą dozei (2,1 karto viršijančiai žmonių ekspoziciją).

Atliekant preliminarinius embriono ir vaisiaus vystymosi toksinio poveikio tyrimus su besilaukiančiomis žiurkėmis ir triušiais, geriamasis mirdametinibo vartojimas sukėlė poimplantacinius nuostolius (ankstyvieji ir vėlyvieji rezorbcijos atvejai) ir sumažino vaisiaus kūno svorį, esant ekspozicijoms, mažesnėms už žmonėms taikomas rekomenduojamas dozes. Preliminariame tyrime su žiurkėmis vienam vaisiui buvo nustatytos galūnių formavimosi ydos, kai dozė buvo 3,6 karto didesnė už rekomenduojamą dozę žmonėms. Galutiniai embriono ir vaisiaus vystymosi bei ikigimdyvinio ir pogimdyvinio vystymosi tyrimai su mirdametinibu nebuvo atlikti.

Fototoksiškumas

Mirdametinibo poveikis *in vitro* pelės fibroblastų fototoksiškumo tyrime buvo neaiškus (neapibrėžtas), tačiau tai nustatyta tik esant žymiai didesnėms koncentracijoms nei klinikinė ekspozicija. Mirdametinibas nesikaupė žiurkių odoje ar akyse, todėl fototoksiškumo rizika pacientams, vartojantiems mirdametinibą, laikoma maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Želatina (E441)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Spaustuviniai dažai

Kalio hidroksidas (E525)
Propilenglikolis (E1520)
Išgrynintas vanduo
Šelakas (E904)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir aliuminio folijos indukciniu sandarikliu.

1 mg kietosios kapsulės tiekiamos kartoninėje dėžutėje, kurioje yra vienas 42 kapsulių buteliukas.
2 mg kietosios kapsulės tiekiamos kartoninėje dėžutėje, kurioje yra vienas 42 arba 84 kapsulių buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ezmekly 1 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg mirdametinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė

Ovalios, baltos arba beveik baltos disperguojamosios tabletės (maždaug 6 mm x 9 mm), kurių vienoje pusėje įspausta „S“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ezmekly monoterapija yra skirta simptominių, neoperuojamų pleksiforminių neurofibromų (PN) gydymui 2 metų ir vyresniems vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ezmekly turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis su NF1 susijusių navikų diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Ezmekly dozė yra 2 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP), turi būti vartojama du kartus per parą (maždaug 12 valandų laikotarpyje), pirmąsias 21 kiekvieno 28 parų ciklo paras. Didžiausia dozė – 4 mg du kartus per parą (žr. 1 lentelę).

Ezmekly taip pat galima įsigyti kietų kapsulių pavidalu. Disperguojamųjų tablečių rekomenduojama vartoti pacientams nuo 2 iki 6 metų amžiaus ir suaugusiems, kurie negali nuryti sveikų kapsulių. Rekomenduojama dozė pacientams, kurių KPP yra mažesnis nei 0,40 m², nenustatyta.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno paviršiaus plotą

Kūno paviršiaus plotas (KPP)	Rekomenduojamas dozavimas
0,40 – 0,69 m ²	1 mg du kartus per parą
0,70 – 1,04 m ²	2 mg du kartus per parą
1,05 – 1,49 m ²	3 mg du kartus per parą
≥1,50 m ²	4 mg du kartus per parą

Gydymo trukmė

Gydymas Ezmekly turi būti tęsiamas tol, kol progresuoja PN arba išsivysto nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus Ezmekly dozę, papildomos dozės vartoti negalima. Pacientas turi tęsti gydymą nuo kitos suplanuotos dozės.

Vėmimas

Jeigu po Ezmekly pavartojimo pacientas pradėjo vėmti, papildomos dozės vartoti negalima. Pacientas turi tęsti gydymą nuo kitos suplanuotos dozės. Vėmimo atvejais turi būti gydomi kliniškai, įskaitant vėmimą slopinančių vaistinių preparatų vartojimą.

Dozės koregavimas

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai sustabdyti Ezmekly vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą visam laikui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Rekomenduojamas dozės mažinimas pateikiamas 2 lentelėje. Pacientams, kurie netoleruoja Ezmekly, vieną kartą sumažinus dozę, gydymą nutraukti visam laikui.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas

Kūno paviršiaus plotas	Dozės mažinimas	
	Ryte	Vakare
0,40 – 0,69 m ²	1 mg kartą per parą	
0,70 – 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 – 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,40 m ²	3 mg	3 mg

Pacientų gydymas, atsižvelgiant į su šiuo vaistiniu preparatu susijusias nepageidaujamas reakcijas, pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas ^a	Ezmekly rekomenduojamas dozės koregavimas
Toksinis poveikis akims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
≤ 2 laipsnio	Tęsti gydymą. Apsvarstyti galimybę atlikti oftalmologinius tyrimus kas 2–4 savaites, kol būklė pagerės.
≥ 3 laipsnio	Nutraukti gydymą, kol būklė pagerės. Jei pasveikstama per trumpiau kaip 14 parų, tęsti gydymą sumažinta doze (žr. 2 lentelę). Jei pasveikstama per ilgiau kaip 14 parų, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.
Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka bet kokio laipsnio, be simptomų (angl. retinal pigment epithelial detachment, RPED)	Tęsti gydymą. Oftalmologinis tyrimas turi būti atliekamas kas 3 savaites, kol sutrikimas praeis.
RPED su simptomais	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Tinklainės venos užsikimšimas (angl. retinal vein occlusion, RVO)	Baigti gydymą visam laikui.

Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
Absoliutus LVEF sumažėjimas mažiau kaip 20 % ir didesnis už apatinę normos ribą, simptomų nėra	Tęsti gydymą.
Absoliutus LVEF sumažėjimas 10 % arba daugiau už pradinę ribą ir mažiau už apatinę normos ribą, simptomų nėra	Nutraukti gydymą, kol sutrikima praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Bet koks absoliutus LVEF sumažėjimas 20 % arba daugiau už pradinę ribą	Baigti gydymą visam laikui.
Toksinis poveikis odai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	
1 arba 2 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Tęsti gydymą.
Netoleruotinas 2 arba 3 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
3 arba 4 laipsnio aknės tipo arba ne aknės tipo dermatitas/išbėrimas	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
Kitos nepageidaujamos reakcijos	
Netoleruojami 2 arba 3 laipsnio atvejai	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę).
4 laipsnis	Nutraukti gydymą, kol sutrikimas praeis. Atnaujinti gydymą mažesne doze (žr. 2 lentelę). Apsvarstyti gydymo nutraukimą.

^a Pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. National Cancer Institute, NCI) bendrą nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5 versiją.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Klinikinių duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Ezmekly nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($K_{rCl} \geq 15$ iki < 30 ml/min) arba galutinės stadijos inkstų liga (angl. end stage renal disease, ESRD), todėl dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> VNR$ iki $1,5 \times VNR$ arba bendrojo bilirubino kiekis $\leq VNR$ ir $AST > VNR$), dozės koreguoti nerekomenduojama. Ezmekly nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl dozės rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ezmekly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ezmekly skirtas vartoti per burną.

Disperguojamosios tabletės gali būti vartojamos valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Ezmekly disperguojamas tabletes galima nuryti visas arba, jei visos disperguojamosios tabletės dozuoti neįmanoma, prieš vartojant disperguojamas tabletes galima disperguoti vandenyje dozavimo taurelėje. Ezmekly geriamąją suspensiją taip pat galima vartoti per enterinį maitinimo vamzdelį. Geriamosios suspensijos ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje.

Ezmekly taip pat galima įsigyti kapsulių pavidalu. Disperguojamąsias tabletes rekomenduojama vartoti pacientams nuo 2 iki 6 metų ir suaugusiesiems, kurie negali nuryti kapsulių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis akims

Reikia perspėti pacientus, kad praneštų apie bet kokius naujus regos sutrikimus. Klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams, vartojusiems Ezmekly, buvo dažnai pranešta apie tinklainės venos užsikimšimą (angl. retinal vein occlusion, RVO) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (angl. retinal pigment epithelial detachment, RPED) (žr. 4.8 skyrių).

Vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems būtina atlikti išsamų oftalmologinį tyrimą prieš pradėdant gydymą, reguliariais intervalais gydymo metu ir bet kuriuo metu, kai pacientas praneša apie naujus arba blogėjančius regėjimo pokyčius, pvz., neryškų matymą. Dėl nepageidaujamų reakcijų į akis gydymą mirdametinibu reikia nutraukti ir sumažinti dozę arba gydymą nutraukti visam laikui, atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą. Jei diagnozuojamas RVO, gydymą mirdametinibu reikia visam laikui nutraukti. Jei diagnozuojamas simptominis RPED, gydymą mirdametinibu reikia nutraukti, kol sutrikimas išnyks, o atnaujinus gydymą – sumažinti dozę. Pacientams, kuriems diagnozuotas RPED be sumažėjusio regėjimo aštrumo, gydymą galima tęsti, tačiau kas 3 savaites reikia atlikti oftalmologinį tyrimą, kol sutrikimas išnyks (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF) sumažėjimas
Besimptomis LVEF sumažėjimas $\geq 10\%$ nuo pradinės ribos pasireiškė 16 % suaugusiųjų ir 27 % vaikų populiacijos pacientų ReNeu tyrimo metu. Visi LVEF sumažėjimo atvejai klinikinių tyrimų metu, tiek suaugusiųjų, tiek vaikų grupėse, buvo besimptomiai (žr. 4.8 skyrių).

Netirti pacientai, kurių anamnezėje užfiksuota sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija arba kurių pradinis LVEF buvo mažesnis už institucijos nustatytą apatinę normos ribą (ANR). Prieš pradėdant gydymą reikia ištirti pacientą ultragarsu ir nustatyti pradinį LVEF; pirmaisiais gydymo metais rekomenduojama kas 3 mėnesius kartoti tyrimą, vėliau – atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Prieš pradėdant gydymą, išstūmimo frakcija turi būti didesnė už institucijos ANR.

Sumažėjus LVEF, galima laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui baigti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis odai

ReNeu tyrimo metu buvo pranešta apie nepageidaujamą odos reakcijas, įskaitant išbėrimą (aknės tipo ir ne aknės tipo), sausą odą, niežėjimą, egzemą ir plaukų pokyčius (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai turi kreiptis į gydytoją arba slaugytoją, jei pasireiškia bet kokios odos reakcijos. Palaikomasis gydymas, pvz., kremų emolientų naudojimas, turėtų būti pradėtas pastebėjus pirmuosius toksinio poveikio odai požymius. Gydymą mirdametinibu reikia laikinai sustabdyti, sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti, atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Kancerogeninio poveikio rizika

Negalima atmesti galimo kancerogeninio poveikio žmonėms esant klinikinei ekspozicijai (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingos moterys / kontracepcijos priemonės moterims ir vyrams

Mirdametinibo vartoti nerekomenduojama vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Visiems pacientams – tiek vyrams, tiek moterims, galintiems susilaukti vaikų – turi būti patarta naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis mirdametinibo farmakokinetikai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad mirdametinibą metabolizuoja daug uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) ir karboksilesterazės (CES) fermentų. Klinikinių tyrimų, vertinančių stipraus šių fermentų induktoriaus ir inhibitoriaus poveikį, neatlikta. Todėl reikia būti atsargiems, kai mirdametinibas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja arba slopina šiuos fermentus: probenecidu, diklofenaku (UGT inhibitoriais), rifampicinu (UGT induktoriumi) (žr. 5.2 skyrių).

Mirdametinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Hormoninės kontracepcijos priemonės

Mirdametinibo poveikis sisteminio veikimo hormoninių kontraceptinių priemonių ekspozicijai nebuvo įvertintas. Todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormonines kontraceptines priemones, reikia rekomenduoti naudoti papildomą barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis mirdametinibui

Mirdametinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriais, rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais ir H₂ receptorių antagonistais neturėtų turėti kliniškai reikšmingo poveikio, nes mirdametinibas neturi nuo pH priklausomo tirpumo. Ezmekly be apribojimų gali būti vartojamas kartu su skrandžio pH modifikuojančiomis medžiagomis (t. y. H₂ receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris reikiareikia įspėti, kad gydymas Ezmekly gali pakenkti vaisiui, ir kad jos neturėtų pastoti gydymo Ezmekly metu. Prieš pradėdant gydymą vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumą testą. Tiek moterims, tiek vyrams, galintiems susilaukti vaikų, turi būti patarta naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu bei atitinkamai 6 mėnesius (moterims) ir 3 mėnesius (vyrams) po paskutinės dozės pavartojimo. Mirdametinibo poveikis sisteminio poveikio hormoninių kontraceptinių priemonių ekspozicijai nebuvo vertintas, todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninius kontraceptikus, rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį metodą.

Nėštumas

Duomenų apie mirdametinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Ezmekly negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Jeigu gydymo Ezmekly metu pastoja pacientė arba paciento partnerė, ji turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar mirdametinibas ar jo metabolitų išsiskiria į moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl žindymą reikia nutraukti gydymo Ezmekly metu ir nutraukti bent 1 savaitei po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, Ezmekly gali sutrikdyti vaisingumą vyrams ir moterims, galintiems susilaukti vaikų. Ar šis poveikis vyrų bei moterų lytiniais organais yra grįžtamas, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie mirdametinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Galima rizika žmonėms nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ezmekly gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gydant mirdametinibu buvo pranešta apie nuovargį ir neryškų matymą (žr. 4.8 skyrių). Šių simptomų pajutę pacientai vairuoti ir valdyti mechanizmus turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusiųjų, sergančių NF1, populiacijoje dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos buvo: aknės tipo dermatitas (83 %), viduriavimas (55 %), pykinimas (55 %), kreatinfosfokinazės kiekio kraujyje padidėjimas (47 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmas (41 %), vėmimas (37 %) ir nuovargis (36 %). Daugiau kaip 1 suaugusiam pacientui pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, buvo: aknės tipo dermatitas, viduriavimas, pykinimas, bėrimas ir vėmimas. Buvo pranešta ir apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pilvo skausmą (3 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmą (1,3 %) ir tinklainės venos okliuziją (1,3 %).

Vaikų, sergančių NF1, populiacijoje dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos buvo: kreatinfosfokinazės kiekio kraujyje padidėjimas (59 %), viduriavimas (53 %), aknės tipo dermatitas (43 %), raumenų ir kaulų sistemos skausmas (41 %), pilvo skausmas (40 %), vėmimas (40 %) ir galvos skausmas (36 %). Buvo pranešta ir apie šią sunkią nepageidaujamą reakciją: raumenų ir kaulų skausmą (1,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Mirdametinibo saugumo duomenys nustatyti įvertinus bendrą saugumo populiaciją, kurią sudarė 75 suaugusieji ir 58 vaikai, vartoję 2 mg/m² du kartus per parą pirmąsias 21 kiekvieno 28 parų ciklo paras. Šią pacientų grupę sudarė 114 pacientų (58 suaugusieji ir 56 vaikai) iš ReNeu (pagrindinio duomenų rinkinio) ir 19 pacientų (17 suaugusiųjų ir 2 vaikų) iš NF-106 tyrimo.

Suaugusiųjų populiacijoje (N = 75) mirdametinibo vartojimo mediana buvo 18,7 mėn. (intervalas: nuo 0,4 iki 45,6 mėn.).

Vaikų populiacijoje (N = 58, įskaitant 32 pacientus nuo 2 iki 11 metų amžiaus) mirdametinibo vartojimo mediana buvo 21,9 mėn. (intervalas: nuo 1,6 iki 40,1 mėn.).

4 lentelėje pateikiamos saugumo populiacijoje nustatytos nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (NRV) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje OSK pasirinktinai terminai išvardinti mažėjančio dažnio ir toliau mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos nustatytos saugumo populiacijoje

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA terminas	Suaugusiųjų populiacija (N=75)		Vaikų populiacija (N=58)	
		Bendras dažnis (visų CTCAE laipsnių)	3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimų dažnis	Bendras dažnis (visų CTCAE laipsnių)	3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimų dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Paronichija	Dažnas (3 %)	-	Labai dažnas (33 %)	-
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (16 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (36 %)	Dažnas (2 %)
Akių sutrikimai	Neryškus matymas	Dažnas (9 %)	-	Dažnas (7 %)	-
	Tinklainės venos užsikimšimas	Dažnas (9 %)	Dažnas (1 %)	-	-
	Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (angl. RPED)	Dažnas (1 %)	-	-	-
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (55 %)	-	Labai dažnas (53 %)	Dažnas (5 %)
	Pykinimas	Labai dažnas (55 %)	-	Labai dažnas (29 %)	-
	Vėmimas	Labai dažnas (37 %)	-	Labai dažnas (40 %)	-
	Pilvo skausmas ^a	Labai dažnas (20 %)	Dažnas (4 %)	Labai dažnas (40 %)	Dažnas (3 %)
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas (19 %)	-	Labai dažnas (10 %)	-
	Burnos džiūvimas	Dažnas (7 %)	-	-	-
	Stomatitas ^b	Dažnas (5 %)	-	Labai dažnas (19 %)	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Aknės dermatitas tipo	Labai dažnas (19 %)	Dažnas (5 %)	Labai dažnas (43 %)	Dažnas (2 %)
	Bėrimas ^c	Labai dažnas (17 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (33 %)	Dažnas (2 %)
	Sausa oda	Labai dažnas (13 %)	-	Labai dažnas (17 %)	-
	Alopecija	Labai dažnas (12 %)	-	Labai dažnas (14 %)	-
	Niežėjimas	Labai dažnas (13 %)	-	Labai dažnas (12 %)	-
	Egzema	Dažnas (3 %)	-	Labai dažnas (14 %)	-
	Plaukų spalvos pakitimai	Dažnas (1 %)	-	Labai dažnas (12 %)	-
	Pakitusi plaukų struktūra	Dažnas (1 %)	-	Dažnas (5 %)	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas ^d	Labai dažnas (41 %)	Dažnas (7 %)	Labai dažnas (41 %)	Dažnas (2 %)

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (36 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (12 %)	-
	Periferinė edema ^s	Labai dažnas (12 %)	-	Dažnas (5 %)	-
	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnas (47 %)	Dažnas (3 %)	Labai dažnas (12 %)	Dažnas (5 %)
	Padidėjęs AST aktyvumas	Labai dažnas (16 %)	-	Dažnas (9 %)	-
	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje	Labai dažnas (14 %)	-	Labai dažnas (24 %)	-
	Sumažėjusi išstūmio frakcija	Labai dažnas (12 %)	-	Labai dažnas (26 %)	Dažnas (2 %)
	Neutrofilų kiekio sumažėjimas	Dažnas (8 %)	Dažnas (1 %)	Labai dažnas (30 %)	Labai dažnas (11 %)
	Leukocitų kiekio sumažėjimas	Dažnas (7 %)	-	Labai dažnas (39 %)	-
	Padidėjęs ALT aktyvumas	Dažnas (7 %)	-	Labai dažnas (21 %)	-

^a Pilvo skausmas, įskaitant tiek pilvo, tiek viršutinės pilvo dalies skausmą

^b Stomatitas apima stomatito, burnos opas bei aftines opas.

^c Bėrimas apima išbėrimą, makulopapulinį bėrimą, pustulinį bėrimą, eriteminį bėrimą, papulinį bėrimą, pleiskanojantį bėrimą, makulinį bėrimą ir niežtintį bėrimą.

^d Skeleto ir raumenų skausmas apima raumenų ir skeleto skausmą, mialgiją, galūnių skausmą, nugaros skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą, nesusijusį su širdies kilme krūtinės skausmą, artralgią ir kaulų skausmą.

^e Periferinė edema apima periferinę edemą ir galūnių (periferinį) patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toksinis poveikis akims

ReNeu tyrimo metu tinklainės venos užsikimšimas (angl. RVO) buvo nustatyta 3 % suaugusiųjų pacientų, įskaitant 3 laipsnio RVO, pasireikšusią 1,7 % pacientų ir nulėmusią nuolatinį gydymo nutraukimą. Besimptomė 1 laipsnio tinklainės pigmentinio epitelio atsisluoksniavimo forma nustatyta 1,7 % pacientų; šis atvejis buvo suvaldytas nepakeitus dozės. Neryškus matymas buvo praneštas 12 % suaugusiųjų pacientų. Vidutinė pirmo toksinio poveikio akims pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 147 dienos. Vidutinė toksinio poveikio akims trukmė buvo 267 dienos. Šioje suaugusiųjų grupėje 38 % pacientų pranešė apie visišką toksinio poveikio akims išnykimą, o 25 % - apie išnykusius reiškinius su liekamaisiais reiškiniais.

Neryškus matymas buvo praneštas 7 % vaikų populiacijos pacientų. Vidutinė pirmo neryškaus matymo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 161 diena. Vidutinė šio reiškinio išnykimo trukmė – 29 dienos. Visi vaikų populiacijos pacientai pranešė apie neryškaus matymo išnykimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (angl. LVEF) sumažėjimas

ReNeu tyrimo metu besimptomė, sumažėjusi LVEF buvo praneštas 16 % suaugusiųjų pacientų. Iš jų tik vienam pacientui LVEF sumažėjo iki < 50 %, dėl ko gydymas buvo nutrauktas, po kurio LVEF rodikliai sugrįžo į normalias vertes. Iš likusių suaugusiųjų pacientų, kuriems pasireiškė LVEF sumažėjimas, 5 suaugusiesiems buvo taikytas gydymo nutraukimas, o vienam pacientui – dozės sumažinimas. Vidutinė pirmo LVEF sumažėjimo pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 70 dienų. LVEF sumažėjimas išnyko 89 % suaugusiųjų pacientų.

ReNeu tyrimo metu besimptomis LVEF sumažėjimas buvo praneštas 27 % vaikų populiacijos pacientų. Iš jų, 1 pacientui pasireiškė LVEF sumažėjo iki < 50 %, tačiau rodikliai sugrįžo į normalias vertes. Vienam pacientui pasireiškė 3 laipsnio LVEF sumažėjimas, kuris išnyko nekeičiant dozės, o kitam pacientui, kuriam pasireiškė 2 laipsnio LVEF sumažėjimas, buvo taikytas gydymo nutraukimas. Likusių 12 pacientų LVEF sumažėjimo atvejai buvo 2 laipsnio ir dėl jų nebuvo imtasi jokių veiksmų, susijusių su tyrimo gydymu. Vidutinė pirmo LVEF sumažėjimo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 132 dienos. LVEF sumažėjimas išnyko 67 % vaikų pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Toksinis poveikis odai

ReNeu tyrimo metu aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė 90 % suaugusiųjų pacientų. 3 laipsnio aknės tipo dermatitas ir kiti bėrimai pasireiškė atitinkamai 9 % ir 1,7 % suaugusiųjų pacientų. Dėl bėrimų gydymas buvo nutrauktas 10 % suaugusiųjų pacientų ir 10 % atvejų buvo sumažinta dozė. Vidutinė pirmo bėrimo pasireiškimo trukmė suaugusiesiems buvo 9 dienos. Vidutinė bėrimo išnykimo trukmė – 115 dienų. Šioje suaugusiųjų pacientų grupėje 33 pacientai (64 %) pranešė apie bėrimo išnykimą, 3 pacientai (6 %) – apie išnykimą su liekamaisiais reiškiniais, o 8 pacientai (15 %) – kad bėrimas vis dar nyksta.

ReNeu tyrimo metu aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė 70 % vaikų populiacijos pacientų. 3 laipsnio aknės tipo dermatitas ir ne aknės tipo bėrimai pasireiškė atitinkamai 1,8 % ir 1,8 % pacientų. Dėl bėrimų gydymas buvo nutrauktas 4 % vaikų populiacijos pacientų, o 4 % pacientų buvo sumažinta dozė. Aknės tipo dermatitas dažniau pasireiškė 12-17 metų amžiaus pacientams, o kiti bėrimai – 2-11 metų amžiaus pacientams. Vidutinė pirmo bėrimo pasireiškimo trukmė vaikų populiacijos pacientams buvo 15 dienų. Vidutinė bėrimo išnykimo trukmė – 155 dienos. Šioje vaikų populiacijos pacientų grupėje 27 pacientai (69 %) pranešė apie bėrimo išnykimą, o 3 pacientai (8 %) – kad bėrimas vis dar nyksta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skeleto ir raumenų skausmas

ReNeu tyrimo metu skeleto ir raumenų skausmas (įskaitant skeleto ir raumenų skausmą, mialgiją, galūnių skausmą, nugaros skausmą, krūtinės skeleto ir raumenų skausmą, kaklo skausmą, nesusijusį su širdies kilme krūtinės skausmą, artralgią ir kaulų skausmą) buvo praneštas 41 % suaugusiųjų ir 41 % vaikų populiacijos pacientų. Skeleto ir raumenų skausmo gydymui, kartu vartoti vaistiniai preparatai buvo nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, neopioidiniai analgetikai ir gliukokortikoidai. Skeleto ir raumenų skausmą reikia gydyti pagal klinikinę būklę.

Padidėję AST ir ALT

ReNeu tyrimo metu laboratoriniai ALT padidėjimo pokyčiai buvo nustatyti 9 % suaugusiųjų ir 21 % vaikų populiacijos pacientų. Laboratoriniai AST padidėjimo pokyčiai buvo nustatyti 18 % suaugusiųjų ir 9 % vaikų pacientų. Visi atvejai buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, 3 laipsnio atvejų nenustatyta. Padidėję ALT ir AST nesukėlė gydymo nutraukimų, dozės sumažinimų ar pertraukų. ALT ir AST padidėjimą reikia stebėti ir valdyti pagal klinikinę situaciją.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo nuo perdozavimo nėra. Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei taikyti simptominį gydymą ir tinkamą stebėseną, jei būtina. Dializė nėra veiksminga gydyti perdozavimui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, mitogenų aktyvinamų proteinkinazių (MEK) inhibitoriai, ATC kodas – L01EE05.

Veikimo mechanizmas

Mirdametinibas yra selektyvus, nekonkurencinis mitogenų aktyvinamų proteinkinazių Nr. 1 ir 2 (MEK 1/2) inhibitorius. Mirdametinibas blokuoja MEK aktyvumą ir žiurkės sarkomos (angl. RAS) – greitai progresuojančios fibrosarkomos (angl. – RAF) – MEK kaskadą. Dėl to nuslopinus MEK galima blokuoti navikinių ląstelių, kuriose RAF-MEK- ekstraląstelinio signalo reguliuojama kinazės (ERK) kaskada suaktyvėjusi, proliferaciją ir išgyvenimą.

Klinikinis veiksmingumas

Mirdametinibo veiksmingumas buvo įvertintas 114 pacientų ReNeu, daugiacentrio atviro, vienos grupės 2 fazės tyrime, kuriame dalyvavo ≥ 2 metų pacientai, kuriems buvo simptominė neoperuojama NF1-PN, sukelianti reikšmingą sergamumą. Neoperuotinas PN buvo apibrėžiamas kaip PN, kurio negalima visiškai chirurginiu būdu pašalinti be didelio sergamumo pavojaus dėl: gyvybinių struktūrų uždengimo arba arti jų, invaziškumo arba didelio PN kraujagyslingumo. Pacientai vartojo Ezmekly 2 mg/m² per burną du kartus per parą pirmąsias 21 kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Iš viso Ezmekly vartojo 58 suaugusieji pacientai. Vidutinė amžiaus mediana buvo 34,5 metų (intervalas nuo 18 iki 69 metų); 85 % buvo baltaodžiai, 64 % - moterys, o 3,4 % pacientų buvo vyresni kaip 65 metų. Maždaug pusei pacientų (53 %) tyrimo pradžioje nustatytas progresuojančios PN, 48 % pacientų navikas buvo galvos bei kaklo srityje, o 69 % buvo atlikta ankstesnė chirurginė operacija. Visiems pacientams pasireiškė reikšmingas sergamumas. Dažniausiai praneštos būklės buvo skausmas (90 %), išvaizdos pakitimai arba ryškūs iškraipymai (52 %) ir judėjimo sutrikimai (40 %).

Iš viso Ezmekly vartojo 56 vaikų populiacijos pacientai; 57 % iš jų buvo 2-11 metų amžiaus, o 43 % - 12-17 metų amžiaus. Vidutinė amžiaus mediana buvo 10,0 metų (intervalas nuo 2 iki 17 metų); 66 % buvo baltaodžiai, 54 % - mergaitės. Pusės dalyvių (50 %) navikas buvo galvos bei kaklo srityje, daugumai dalyvių (63 %) tyrimo pradžioje buvo nustatytas progresuojančios PN, o 36 % buvo atlikta ankstesnė chirurginė operacija. Daugumai pacientų (96 %) pasireiškė reikšmingas sergamumas. Dažniausiai praneštos būklės buvo skausmas (70 %), išvaizdos pakitimai arba ryškūs iškraipymai (50 %) ir judėjimo sutrikimai (27 %).

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (angl. objective response rate, ORR), apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas (tikslinių PN išnykimas) arba patvirtintas dalinis atsakas (≥ 20 % PN tūrio sumažėjimas, patvirtintas dviejose iš eilės naviko vertinimo apžvalgose maždaug kas keturis ciklus 2-6 mėnesių laikotarpiu 24 ciklų gydymo fazėje), procentinė dalis. Naviko atsakas buvo vertinamas aklo nepriklausomo centrinio vertinimo (angl. BICR) metu maždaug kas keturis ciklus, naudojant tūrinę magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Objektyvaus atsako dažnis buvo vertinamas pagal Neurofibromatozės ir švanomatozės atsako vertinimo (angl. Response Evaluation in Neurofibromatosis ir Schwannomatosis, REiNS) kriterijus, kuriuos sudarė du iš eilės nustatyti dalinio arba visiško atsako įvertinimai BICR būdų 2-6 mėnesių laikotarpiu 24 ciklų gydymo fazėje.

Antrinis veiksmingumo tikslas buvo nustatyti atsako trukmę pacientams, kuriems pasireiškė patvirtintas objektyvus atsakas.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje. Vidutinė atsako pasireiškimo trukmė suaugusiųjų grupėje buvo 7,8 mėnesio (intervalas: nuo 4,0 iki 19,0 mėnesių), o vaikų grupėje – 7,9 mėnesio (intervalas: nuo 4,1 iki 18,8 mėnesių). Vidutinė atsako trukmė nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje.

5 lentelė. ReNeu veiksmingumo rezultatai

	Suaugusieji (N=58)	Vaikų populiacija (N=56)
Patvirtintas objektyvus atsako dažnis pagal REiNS kriterijus, vertintas BICR būdu^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % PI ^c	(29,55)	(38,65)
Patvirtintas visiškas atsakas, n (%)	0	0
Patvirtintas dalinis atsakas, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Atsako trukmė		
AT ≥ 12 mėnesių ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
AT ≥ 24 mėnesiai ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; BICR = aklas nepriklausomas centrinis vertinimas; REiNS = Neurofibromatozės ir švanomatozės atsako vertinimas; AT = atsako trukmė;

^a Patvirtintas objektyvus atsakas buvo apibrėžiamas kaip du iš eilės nustatyti dalinio arba visiško atsako įvertinimai, atlikti BICR būdu per 2-6 mėnesius 24 ciklų gydymo fazėje;

^b Pacientai, kuriems nebuvo atliktas MRT įvertinimas po pradinio vertinimo arba nebuvo nustatytas patvirtintas objektyvus atsakas, buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą;

^c Apskaičiuotas taikant Clopper-Pearson metodą.

^d Atsako trukmė (duomenų atranka, 2024 m. birželis) buvo vertinta taikant Kaplan-Meier metodą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Sąlyginė registracija

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Mirdametinibo farmakokinetika buvo tirta sveikiems asmenims, NF1-PN pacientams ir pacientams, sergantiems išplitusiu vėžiu.

Absorbcija

Vartojant per burną pakartotines 2 mg/m² dozes du kartus per parą, geometrinis vidurkis [variacijos koeficientas (CV %)] C_{max} ir AUC_{last} suaugusiesiems NF1-PN sergantiems pacientams buvo atitinkamai 188 (52 %) ng/ml ir 431 (43 %) ng·h/ml. Po vartojimo per burną, mirdametinibas sukėlė maksimalią pastovią plazmos koncentraciją (T_{max}) maždaug po vienos valandos nuo dozės pavartojimo.

Maisto įtaka

Sveikiems suaugusiesiems, pavartojus vienkartinę 20 mg dozę, kartu su riebiu, daug kalorijų turinčiu maistu, mirdametinibas sumažino C_{max} 43 %, tuo tarpu plotas po vaistinio preparato koncentracijos plazmoje kreive (AUC) reikšmingai nepakito (AUC_{inf} sumažėjo 7 %). Laikas, per kurį pasiekiamas didžiausia koncentracija (T_{max}), pailgėjo maždaug 3 valandomis. Poveikis C_{max} laikomas kliniškai nereikšmingu dėl bendro poveikio organizmui nebuvimo.

Pasiskirstymas

Pavartojus vienkartinę 4 mg [¹⁴C] mirdametinibo geriamąją dozę sveikiems asmenims, vidutinis matomas pasiskirstymo tūris buvo 255 l. Mirdametinibas žmogaus plazmos baltymų prie jo prisijungia daugiau kaip 99 %. Daugiausia mirdametinibas jungiasi su žmogaus serumo albuminu (> 99 %). Prisijungimas prie α-1 rūgščiojo glikoproteino (angl. AAG) svyravo nuo 17,2 % iki 54,3 %. Kraujo ir plazmos koncentracijų santykis buvo 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinibas daugiausiai metabolizuojamas gliukuroninimo, hidrolizės ir oksidacijos būdu, dalyvaujant uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) ir karboksilesterazės (CES) fermentams. Šių procesų metu susidaro atitinkamai M22 (antrinis O-gliukoronido metabolitas) ir M15 (karboksirūgšties metabolitas). Mažiau nei 10 % veikliosios medžiagos išsiskiria nepakitusios formos. Mažiau nei 10 % veikliosios medžiagos išsiskiria nepakitusios formos.

Sąveikos

Mirdametinibo poveikis CYP450 fermentams

Tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas, M15 ir M22 nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 inhibitorius. Mirdametinibas ir M22 neslopina CYP2C8 ar CYP2C9. M15 slopina CYP2C8 ir CYP2C9 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, slopinimo tikimybė yra maža. Tyrimo *in vitro* tyrimų duomenimis, mirdametinibas neindukuoja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19. Mirdametinibas indukuoja CYP3A4 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, CYP3A4 indukcijos tikimybė yra maža.

Mirdametinibo poveikis uridino difosfato gliukuronoziltransferazėms (UGT)

Tyrimo *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, mirdametinibas nėra izofermentų UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ar UGT2B15 inhibitorius. Tyrimo *in vitro* duomenimis, M15 nėra izofermentų UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ar UGT2B17 inhibitorius. M15 slopina UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, tačiau esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, slopinimo tikimybė yra maža.

Mirdametinibo sąveika su baltyminiais nešikliais

Tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas ir M15 neslopina atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP), P-glikoproteino (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K nešiklių.

Tyrimo *in vitro* duomenimis, M22 neslopina P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K nešiklių. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, M22 slopina BCRP, OATP1B1 ir OATP2B1, tačiau šių poveikių klinikinės reikšmės negalima nustatyti, nes nėra aišku dėl maksimalios M22 koncentracijos kraujo plazmoje ir jo jungimosi prie baltymų.

Remiantis tyrimo *in vitro* duomenimis, mirdametinibas yra BCRP ir P-gp nešiklių substratas, o M15 – BCRP nešiklio substratas, tačiau šie duomenys, tikėtina, neturi klinikinės reikšmės.

Eliminacija

Sveikiems suaugusiems, per burną pavartojus vienkartinę 4 mg radioaktyviu izotopu pažymėto mirdametinibo dozę, 68 % dozės buvo pašalinta su šlapimu (0,7 % nepakitusios formos), o 27 % - su išmatomis (8,7 % nepakitusios formos su šlapimu ir išmatomis). Vidutinė galutinė pusinė eliminacijos trukmė – 28 valandos. Matomas sisteminis klirensas (CL/F) – 6,34 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Mirdametinibo ekspozicija, vertinama pagal C_{max} ir AUC_{tau} , paprastai didėjo proporcingai dozei nuo 1 mg vieną ar du kartus per parą (QD/BID) iki 30 mg du kartus per parą. Dozės ir ekspozicijos tiesinis ryšys buvo patvirtintas atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, taikytą 1-20 mg mirdametinibo dozavimo intervalui du kartus per parą. Vidutinis kaupimosi koeficientas, priklausomai nuo dozės (1-30 mg), svyravo nuo 1,1 iki 1,9.

Pacientams, sergantiems NF1-PN, pastovios koncentracijos vidutiniškai pasiekiamos praėjus maždaug 6 dienoms nuo kartotinio vartojimo pradžios.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacine farmakokinetine analize, amžius (nuo 2 iki 86 metų), lytis ir rasė (72 % baltodžių, 11 % juodaodžių arba afroamerikiečių ir 12 % azijiečių) reikšmingos įtakos mirdametinibo farmakokinetikai nedaro.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, formalūs farmakokinetikos tyrimai nebuvo atlikti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinė inkstų ligos (GIL) stadija, nėra.

Pacientai, kurių kreatinino klirensas atitiko lengvo arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, dalyvavo mirdametinibo klinikiniuose tyimuose. Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (vertinant pagal kreatinino klirensą) neturi įtakos mirdametinibo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, formalūs farmakokinetikos tyrimai nebuvo atlikti. Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos ekspozicijai nedaro.

Vaikų populiacija

Vaikų farmakokinetikos profilis yra panašus į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Genotoksiškumas/Kancerogeniškumas

Mirdametinibas nebuvo genotoksiškas bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrime arba žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrime, tačiau rezultatų neapibrėžtumas nustatytas *in vivo* mikrobranduolių tyrime ir *in vivo* chromosomų aberacijų tyrime su žiurkėmis. Genotoksiškumo rizikos žmonėms atmesti negalima. Mirdametinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio transgeninėms pelėms, vartojant 5 mg/kg/per parą dozę (3 kartus viršijančią ekspoziciją žmonėms). Kadangi esant klinikinėms ekspozicijoms genotoksiškumo rizikos žmonėms atmesti negalima, o dviejų metų kancerogeniškumo tyrimas su žiurkėmis atliktas taikant ekspozicijas, mažesnes už klininkines, kancerogeniškumo rizikos atmesti taip pat negalima.

Kartojamų dozių toksinis poveikis

Geriamojo vartojimo kartojamų dozių toksinio poveikio tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis ir šunimis iki 3 mėnesių, pagrindinis toksinis MEK slopinimo poveikis pasireiškė odoje ir virškinamajame trakte, esant mažesnėms ekspozicijoms, negu yra taikomos žmonėms. 3 mėnesių trukmės mirdametinibo tyrime su žiurkėmis, esant ekspozicijoms, maždaug prilygstančioms žmonių ekspozicijai, žiurkėms buvo nustatyta šlaunikaulio epifizės augimo plokštelės displazija, ilgųjų kaulų metafizės kaulų trabekulių sustorėjimas. Žiurkių patinai buvo jautresni šiems poveikiams. Kitų rūšių gyvūnams (šunims, beždžionėms ir pelėms) šių kaulų pažeidimų nepastebėta. Epifizės augimo plokštelės displazijos grįžtamumas nebuvo įvertintas. Žiurkėms sisteminis mineralizavimasis ir su akimis susiję pakitimai (ragenos drumstėjimas bei ragenos epitelio atrofija arba suplonėjimas) buvo stebėti kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimuose, esant ekspozicijoms, mažesnėms nei taikomos žmonėms. Kepenų fermentų padidėjimas (žiurkėms) ir hepatocitų nekrozė (žiurkėms, pelėms ir šunims) buvo nustatyta esant ekspozicijoms, panašioms į klininkines. Dviejų savaičių tyrime su *cynomolgus* beždžionėmis toksinis poveikis tulžies pūslei buvo pastebėtas esant ekspozicijoms, daugiau kaip 2,5 karto viršijančioms žmonių ekspoziciją.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekant vaisingumo tyrimą su žiurkių patiniais ir patelėmis, skiriamas iki 1,0 mg/kg/per parą dozės (pagal AUC maždaug atitinkančią žmonėms rekomenduojamą ekspoziciją), neturėjo įtakos poravimosi rodikliams ar vaisingumui abiejų lyčių gyvūnams. 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksikologijos tyrime su žiurkėmis, mirdametinibas, skiriant dozes $\geq 0,3$ mg/kg/per parą (0,5 karto mažesnė už žmonėms taikomą ekspoziciją), sukėlė kiaušidžių masės sumažėjimą ir padidėjusį folikulinių cistų kiekį, susijusį su geltonkūnių (*corpora lutea*) skaičiaus sumažėjimu, taip pat sėklidžių hipoceliuliarumą ir prielipo masės sumažėjimą, esant 1 mg/kg/per parą dozei (2,1 karto viršijančiai žmonių ekspoziciją).

Atliekant preliminarinius embriono ir vaisiaus vystymosi toksinio poveikio tyrimus su besilaukiančiomis žiurkėmis ir triušiais, geriamasis mirdametinibo vartojimas sukėlė poimplantacinius nuostolius (ankstyvieji ir vėlyvieji rezorbcijos atvejai) ir sumažino vaisiaus kūno svorį, esant ekspozicijoms, mažesnėms už žmonėms taikomas rekomenduojamas dozes. Preliminariame tyrime su žiurkėmis vienam vaisiui buvo nustatytos galūnių formavimosi ydos, kai dozė buvo 3,6 karto didesnė už rekomenduojamą dozę žmonėms. Galutiniai embriono ir vaisiaus vystymosi bei ikigimdyvinio ir pogimdyvinio vystymosi tyrimai su mirdametinibu nebuvo atlikti.

Fototoksiškumas

Mirdametinibo poveikis *in vitro* pelės fibroblastų fototoksiškumo tyrime buvo neaiškus (neapibrėžtas), tačiau tai nustatyta tik esant žymiai didesnėms koncentracijoms nei klinikinė ekspozicija. Mirdametinibas nesikaupė žiurkių odoje ar akyse, todėl fototoksiškumo rizika pacientams, vartojantiems mirdametinibą, laikoma maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E572)
Sukralozė (E955)

Vynuogių skonio kvapioji medžiaga

Džiovinta skystoji gliukozė
Natūrali kvapioji medžiaga
Modifikuotas kukurūzų krakmolai (E1422)
Triacetinas (E1518)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

42 mėnesiai.
Šešios valandos po tabletės (-ių) dispergavimo vandenyje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir aliuminio folijos indukciniu sandarikliu. Buteliukuose yra medvilnės ritinėlis.

Viena kartono dėžutė, kurioje yra vienas 42 arba 84 disperguojamųjų tablečių buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Geriamosios suspensijos ruošimas

Pacientus reikia įspėti, kad, jei dozuojama geriamosios suspensijos pavidalu, reikiamą kiekį disperguojamųjų tablečių (-ių) reikia visiškai disperguoti nedideliame kiekyje geriamojo vandens (apie 5–10 ml). Skystis turi būti švelniai sukamas, kol neliks gabalėlių, ir suvartoti per burną. Arba skystis gali būti įtrauktas į geriamąjį švirkštą ir suleidžiamas.

Geriamosios suspensijos vartojimas naudojant dozavimo taurelę

Nurijus suspensiją iš dozavimo taurelės arba geriamojo švirkšto, dozavimo taurelę (arba švirkštą) reikia nuplauti papildomu nedideliu kiekiu geriamojo vandens (apie 5–10 ml) ir suvartoti, kad būtų išgerta visa dozė. Dozę reikia ruošti tik naudojant vandenį.

Geriamosios suspensijos vartojimas per enterinį maitinimo vamzdelį

Jei vartojama naudojant enterinį maitinimo vamzdelį, sveikatos priežiūros specialistas turi pasirinkti tinkamą, parduodamą skrandžio arba nazogastrinį vamzdelį (8 dydžio vamzdelį ar didesnį). Įrodyta, kad enterinio maitinimo vamzdeliai, pagaminti iš polivinilchlorido (PVC) ir poliuretano (PUR), yra suderinami su geriamąja suspensija. Geriamoji suspensija turi būti įtraukta į švirkštą, ištirpinus 5-10 ml vandens, kaip aprašyta anksčiau, ir suleista į enterinio maitinimo vamzdelį, švirkštą laikant horizontaliai. Suleidus geriamosios suspensijos, į švirkštą įtraukite dar 5-10 ml vandens ir perleiskite jį per maitinimo vamzdelį, kad pacientui būtų suleistas vaistinio preparato likutis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vokietija

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Kad būtų patvirtintas mirdametinibo veiksmingumas ir saugumas gydant simptomines, neoperuojamas pleksiformines neurofibromas (PN) 2 metų ir vyresniems vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1), registruotojas turi pateikti atnaujintą tyrimo MEK-NF-201 analizę, duomenis baigęs rinkti 2028 m. gruodžio 22 d., kurie užtikrins papildomus 5 metus stebėjimo.	2029 birželis
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): kad būtų patvirtintas mirdametinibo saugumas gydant simptomines, neoperuojamas pleksiformines neurofibromas (PN) 2 metų ir vyresniems vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1), registruotojas turi atlikti tyrimą su NF1 sergančiais pacientais, kuriems buvo paskirta bent viena mirdametinibo dozė, ir kurių amžius mirdametinibo vartojimo pradžioje buvo 2 metai ir daugiau.	2033 rugpjūtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**1 MG KAPSULIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
42 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Kapsulių nelaužyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ezmeckly 1 mg kapsulė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**1 MG KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ezmekly 1 mg kapsulės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kapsulė
42 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Kapsulių nelaužyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Europe B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**2 MG KAPSULIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
42 kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Kapsulių nelaužyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/004 42 kietosios kapsulės
EU/1/25/1950/005 84 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ezmeily 2 mg kapsulė

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

2 MG KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ezmekly 2 mg kapsulės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 2 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kapsulė
42 kapsulės
84 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Kapsulių nelaužyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Europe B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/004 42 kapsulės

EU/1/25/1950/005 84 kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**1 MG DISPERGUOJAMŲJŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ezmeckly 1 mg disperguojamosios tabletės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Disperguojamoji tabletė
42 disperguojamosios tabletės
84 disperguojamosios tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Nuryti visą arba paskirstyti vandenyje.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/001 42 disperguojamosios tabletės
EU/1/25/1950/002 84 disperguojamosios tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ezmekly 1 mg disperguojamosios tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

1 MG DISPERGUOJAMŲJŲ TABLEČIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ezmeckly 1 mg disperguojamosios tabletės
mirdametinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg mirdametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė
42 disperguojamosios tabletės
84 disperguojamosios tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Nuryti visą arba paskirstyti vandenyje.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Europe B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1950/001 42 disperguojamosios tabletės

EU/1/25/1950/002 84 disperguojamosios tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės

mirdametinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ezmekly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ezmekly
3. Kaip vartoti Ezmekly
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ezmekly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ezmekly ir kam jis vartojamas

Ezmekly sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirdametinibo, kuris yra mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (MEK) inhibitorius.

Ezmekly vartojamas pleksiforminėms neurofibromoms gydyti suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų bei vyresniems vaikams, turintiems genetinę būklę, vadinamą 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

Žmonės su NF1, turi geno, koduojančio baltymą neurofibrominą, mutaciją (pokyti). Dėl to netenkama šio baltymo, o tai leidžia augliams augti ant kūno nervų. Ezmekly veikia blokuodamas tam tikrus baltymus, dalyvaujančius šių navikinių ląstelių augime, todėl tikimasi, kad jų sumažės.

Jeigu kiltų klausimų apie tai, kaip Ezmekly veikia arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ezmekly

Ezmekly vartoti draudžiama:

- jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra alergija mirdametinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Ezmekly, arba jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) pasireiškė toliau išvardytos situacijos. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą:

- **Akių sutrikimai**

Ezmekly gali sukelti akių sutrikimų, kurie gali sukelti aklumą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas (akių ligų specialistas) turės patikrinti Jūsų (Jūsų vaiko) regėjimą prieš gydymą ir reguliariai jo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo metu pasireiškė neryškus matymas ar kiti regėjimo pokyčiai.

- **Širdies sutrikimai**

Ezmekly gali sumažinti Jūsų širdies pumpuojamo kraujo kiekį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Atliekant klinikinius Ezmekly rekomenduojamos dozės tyrimus, tai nesukėlė jokių simptomų, tačiau dėl to galite jaustis pavargę. Pasakykite gydytojui, jei jaučiatės pavargę. Prieš gydymą Ezmekly ir jo metu gydytojas patikrins, kaip veikia Jūsų širdis.

- **Odos bėrimas**

Odos bėrimai yra labai dažni vartojant Ezmekly ir taip pat gali tapti sunkūs. Pasakykite gydytojui, jei atsiranda odos bėrimas, kuris gali būti nelygus arba panašus į spuogus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas gali patarti, kaip suvaldyti odos bėrimą, įskaitant gydymą (pvz., kremu).

- **Nėštumas**

Ezmekly nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jūs arba Jūsų partnerė pastojote vartodama šį vaistą. Žr. toliau esantį skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“.

Vaikams, jaunesniems nei 2 metų amžiaus

Neduokite Ezmekly jaunesniems nei 2 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje jis netirtas.

Kiti vaistai ir Ezmekly

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius vaistus, kol vartojate Ezmekly, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Ezmekly nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdami gydymą gydytojas gali paprašyti Jūsų atlikti nėštumo testą.

Jūs arba Jūsų partnerė neturėtų pastoti vartodama šį vaistą. Jei galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepciją (gimstamumo kontrolę). Žr. toliau „Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams“. Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė pastojote gydymo metu, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, vartodama šį vaistą ir 6 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Jei esate vyras, kurio partnerė gali pastoti, vartodami šį vaistą ir 3 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Nežinoma, ar Ezmekly mažina hormoninių kontraceptikų poveikį. Pasakykite gydytojui, jei Jūs arba Jūsų partneris vartoja hormoninius kontraceptikus, nes gydytojas gali rekomenduoti naudoti antrą kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvus).

Žindymas

Nežinoma, ar Ezmekly patenka į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos žindomam vaikui. Jei vartojate Ezmekly ir vieną savaitę po paskutinės Ezmekly dozės, žindyti negalima.

Vaisingumas (gebėjimas turėti vaikų)

Ezmekly gali sumažinti moterų ir vyrų vaisingumą. Prieš pradėdami gydymą, turėtumėte tai aptarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ezmekly gali sukelti šalutinį poveikį, įskaitant nuovargį (nuovargio ar silpnumo jausmą) ir neryškų matymą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), kuris gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiatės pavargę arba turite regėjimo sutrikimų (pvz., neryškus matymas).

Ezmekly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje kapsulėje yra mažiau kaip 23 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ezmekly

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Gydytojas parinks Jums (arba Jūsų vaikui) tinkamą dozę, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 8 mg per parą (4 mg kas 12 valandų). Gydytojas pasakys, kiek Ezmekly kapsulių vartoti.

Kaip vartoti

- Ezmekly vartokite per burną du kartus per parą, maždaug 12 valandų intervalu. Šį vaistą turėtumėte vartoti kasdien 21 dieną, o po to 7 dienas jo nebevartoti. Kiekvienas 28 dienų laikotarpis vadinamas gydymo ciklu.
- Ezmekly vartokite valgio metu arba nevalgius.
- Nurykite visą kapsulę, užsigerdami vandeniu.
- Kapsulių negalima kramtyti, laužyti ir atidaryti.
- Galite tęsti šio vaisto vartojimą gydymo ciklais, kol Jūsų liga pablogės arba šalutinis poveikis taps nepriimtinas. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Ezmekly taip pat tiekiamas disperguojamųjų tablečių pavidalu. Gydytojas parinks Jums tinkamą formą.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) susirgote pavartojus Ezmekly

Jeigu po Ezmekly vartojimo bet kuriuo metu pykina (vemiame), papildomos dozės vartoti negalima. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pavartojote per didelę Ezmekly dozę

Jeigu pavartojote per didelę Ezmekly dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pamiršote pavartoti Ezmekly

Jei pamiršote pavartoti Ezmekly dozę, praleiskite praleistą dozę, o kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Ezmekly

Nenutraukite Ezmekly vartojimo, nebent gydytojas nurodys, nes tai gali pabloginti Jūsų būklę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei pasireiškia bet koks šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali pristabdyti gydymą Ezmekly, kol simptomai pagerės ir (arba) sumažinti dozę (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Ezmekly“).

Sunkus šalutinis poveikis

Akių sutrikimai (dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Ezmekly gali sukelti akių sutrikimų suaugusiesiems ir vaikams. Kai kurie iš šių akių sutrikimų gali sukelti į akį nutekančios venos užsikimšimą (tinklainės venų užsikimšimą arba skirtingų akies sluoksnių atsiskyrimą (tinklainės pigmento epitelio atsiskyrimą)). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo metu pasireiškė neryškus matymas ar kiti regėjimo pokyčiai. Gydytojas gali paprašyti nutraukti šio vaisto vartojimą arba nusiųsti Jus pas specialistą, jei atsiranda tokių simptomų:

- neryškus matymas
- kiti regėjimo pokyčiai (pvz., susilpnėjęs regėjimas, spalvoti taškai regoje)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš anksčiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių.

Kitas šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Suaugusiesiems

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- odos išbėrimas su plokščia, pakitusia spalva arba iškilusiais į spuogus panašiais iškilimais (į aknę panašus dermatitas)
- viduriavimas
- fermento kreatinfosfokinazės, daugiausia randamo širdies, smegenų ir griaučių raumenyse, kiekio kraujyje padidėjimas
- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas
- raumenų ar kaulų skausmas
- nuovargio, silpnumo ar energijos stoka (nuovargis)
- skrandžio (pilvo) skausmas
- vidurių užkietėjimas
- išbėrimas
- galvos skausmas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis, parodytas kraujo tyrimais
- rankų arba pėdų patinimas (periferinė edema)
- kraujo, kurį pumpuoja širdis, kiekio sumažėjimas (sumažėja kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija);
- odos sausmė
- niežėjimas
- plaukų slinkimas arba retėjimas (alopecija)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs neutrofilų ir leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, padedančių kovoti su infekcijomis) kiekis kraujyje
- burnos opos (stomatitas)
- sausa burna
- infekcija aplink nagus (paronichija)
- išsausėjęs arba niežintis odos išbėrimas (egzema)
- plaukų spalvos pokyčiai
- plaukų struktūros pokyčiai

Vaikams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- fermento kreatinfosfokinazės, daugiausia randamo širdies, smegenų ir griaučių raumenyse, kiekio kraujyje padidėjimas
- viduriavimas
- odos išbėrimas su plokščia, pakitusia spalva arba iškilusiais į spuogus panašiais iškilimais (į aknę panašus dermatitas)
- raumenų ar kaulų skausmas
- skrandžio (pilvo) skausmas
- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas;
- kraujo, kurį pumpuoja širdis, kiekio sumažėjimas (sumažėjusi išstūmimo frakcija);
- galvos skausmas
- išbėrimas
- infekcija aplink nagus (paronichija)
- sumažėjęs neutrofilų ir leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, padedančių kovoti su infekcijomis) kiekis kraujyje;
- burnos opos (stomatitas)
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis, parodytas kraujo tyrimais
- sausa oda
- plaukų išslinkimas arba išretėjimas (nuplikimas)
- išsausėjęs arba niežtintis odos išbėrimas (egzema)
- niežėjimas
- plaukų spalvos pokyčiai
- nuovargio, silpnumo ar energijos stoka (nuovargis)
- vidurių užkietėjimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaukų struktūros pokyčiai
- rankų arba pėdų patinimas (periferinė edema)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ezmekly

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ezmekly sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mirdametinibas.

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 mg mirdametinibo.

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2 mg mirdametinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468) (žr. 2 skyrių „Ezmekly sudėtyje yra natrio“)

Magnio stearatas (E572)

Kapsulės apvalkalas

Želatina (E441)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Spaustuviniai dažai

Kalio hidroksidas (E525)

Propilenglikolis (E1520)

Išgrynintas vanduo

Šelakas (E904)

Titano dioksidas (E171)

Ezmekly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės (kapsulės)

Kapsulė, sudaryta iš šviesiai žalio nepermatomo korpuso ir dangtelio, ant kurio baltu rašalu išspausdinta „MIR 1 mg“.

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės (kapsulės)

Kapsulė, sudaryta iš balto nepermatomo korpuso ir mėlynai žalio nepermatomo dangtelio, ant kurio baltu rašalu išspausdinta „MIR 2 mg“.

Ezmekly yra supakuotas į plastikinius buteliukus, užsandarintus vaikų sunkiai atidaromais uždoriais ir aliuminio folijos indukciniiais sandarikliais.

Ezmekly 1 mg kietosios kapsulės tiekiamos kartoninėje dėžutėje, kurioje yra vienas 42 kapsulių buteliukas.

Ezmekly 2 mg kietosios kapsulės tiekiamos kartoninėje dėžutėje, kurioje yra vienas 42 arba 84 kapsulių buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

Gamintojas

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vokietija

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm-dd}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ezmekly 1 mg disperguojamosios tabletės mirdametinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (arba Jūsų vaikui), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ezmekly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ezmekly
3. Kaip vartoti Ezmekly
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ezmekly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ezmekly ir kam jis vartojamas

Ezmekly sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirdametinibo, kuris yra mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (MEK) inhibitorius.

Ezmekly vartojamas pleksiforminėms neurofibromoms gydyti suaugusiems, paaugliams ir 2 metų bei vyresniems vaikams, turintiems genetinę būklę, vadinamą 1 tipo neurofibromatoze (NF1).

Žmonės su NF1, turi geno, koduojančio baltymą neurofibrominą, mutaciją (pokyty). Dėl to netenkama šio baltymo, o tai leidžia augliams augti ant kūno nervų. Ezmekly veikia blokuodamas tam tikrus baltymus, dalyvaujančius šių navikinių ląstelių augime, todėl tikimasi, kad jų sumažės.

Jeigu kiltų klausimų apie tai, kaip Ezmekly veikia arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ezmekly

Ezmekly vartoti draudžiama:

jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) yra alergija mirdametinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Ezmekly, arba jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) pasireiškė toliau išvardytos situacijos. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą:

Akių sutrikimai

Ezmekly gali sukelti akių sutrikimų, kurie gali sukelti aklumą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas (akių ligų specialistas) turės patikrinti Jūsų (Jūsų vaiko) regėjimą prieš gydymą ir reguliariai jo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo metu pasireiškė neryškus matymas ar kiti regėjimo pokyčiai.

Širdies sutrikimai

Ezmekly gali sumažinti Jūsų širdies pumpuojamo kraujo kiekį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Atliekant klinikinius Ezmekly rekomenduojamos dozės tyrimus, tai nesukėlė jokių simptomų, tačiau dėl to galite jaustis pavargę. Pasakykite gydytojui, jei jaučiatės pavargę. Prieš gydymą Ezmekly ir jo metu gydytojas patikrins, kaip veikia Jūsų širdis.

Odos bėrimas

Odos bėrimai yra labai dažni vartojant Ezmekly ir taip pat gali tapti sunkūs. Pasakykite gydytojui, jei atsiranda odos bėrimas, kuris gali būti nelygus arba panašus į spuogus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Gydytojas gali patarti, kaip suvaldyti odos bėrimą, įskaitant gydymą (pvz., kremu).

Nėštumas

Ezmekly nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jūs arba Jūsų partnerė pastoję vartodama šį vaistą. Žr. toliau esantį skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“.

Vaikams, jaunesniems nei 2 metų amžiaus

Neduokite Ezmekly jaunesniems nei 2 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje jis netirtas.

Kiti vaistai ir Ezmekly

Jeigu Jūs (ar Jūsų vaikas) vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius vaistus, kol vartojate Ezmekly, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Ezmekly nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant gydymą gydytojas gali paprašyti Jūsų atlikti nėštumo testą.

Jūs arba Jūsų partnerė neturėtų pastoti vartodama šį vaistą. Jei galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepciją (gimstamumo kontrolę). Žr. toliau „Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams“. Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė pastojote gydymo metu, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, vartodama šį vaistą ir 6 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Jei esate vyras, kurio partnerė gali pastoti, vartodami šį vaistą ir 3 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Nežinoma, ar Ezmekly mažina hormoninių kontraceptikų poveikį. Pasakykite gydytojui, jei Jūs arba Jūsų partneris vartoja hormoninius kontraceptikus, nes gydytojas gali rekomenduoti naudoti antrą kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvus).

Žindymas

Nežinoma, ar Ezmekly patenka į motinos pieną. Negalima at mesti rizikos žindomam vaikui. Jei vartojate Ezmekly ir vieną savaitę po paskutinės Ezmekly dozės, žindyti negalima.

Vaisingumas (gebėjimas turėti vaikų)

Ezmekly gali sumažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Prieš pradėdami gydymą, turėtumėte tai aptarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ezmekly gali sukelti šalutinį poveikį, įskaitant nuovargį (nuovargio ar silpnumo jausmą) ir neryškų matymą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), kuris gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiatės pavargę arba turite regėjimo sutrikimų (pvz., neryškus matymas).

Ezmekly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra mažiau kaip 23 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ezmekly

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Gydytojas parinks Jums (arba Jūsų vaikui) tinkamą dozę, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 8 mg per parą (4 mg kas 12 valandų). Gydytojas pasakys, kiek Ezmekly tablečių vartoti.

Kaip vartoti

- Ezmekly vartokite per burną du kartus per parą, maždaug 12 valandų intervalu. Šį vaistą turėtumėte vartoti kasdien 21 dieną, o po to 7 dienas jo nebevartoti. Kiekvienas 28 dienų laikotarpis vadinamas gydymo ciklu.
- Ezmekly vartokite valgio metu arba nevalgius.
- Galite tęsti šio vaisto vartojimą gydymo ciklais, kol Jūsų liga pablogės arba šalutinis poveikis taps nepriimtinas. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Disperguojamąją tabletę galima:

- 1) Nuryti visą užgeriant geriamuoju vandeniu. Neskaidykite tablečių.

ARBA

- 2) Disperguoti geriamajame vandenyje. Laikykitės šių nurodymų, kaip disperguoti tabletę:

- a) Vaistui paruošti ir suleisti galima naudoti gydytojo arba vaistininko pateiktą dozavimo taurelę (ir, jei reikia, 10 ml švirkštą).
- b) Disperguokite nurodytą kiekį disperguojamųjų tablečių nedideliame kiekyje (apie 5-10 ml) geriamojo vandens dozavimo taurelėje.
- c) Švelniai pasukite, kad neliktų gumuliukų. Saugokite, kad neišpiltumėte vaistų. Vaistas bus baltas ir drumstas.
- d) Paruoštą vaistą vartokite per burną. Arba vaistą iš dozavimo taurelės galima sutraukti į švirkštą ir suleisti.
- e) Nurijus suspensiją, dozavimo taurelėje ar švirkšte gali būti šiek tiek vaisto (likučių), kuriuos sunku pamatyti.
- f) Išskalaukite talpyklę papildomu nedideliu kiekiu (apie 5-10 ml) geriamojo vandens ir suvartokite.
- g) Disperguojamajai tabletei disperguoti galima naudoti tik vandenį.

ARBA

- 3) Suleisti per maitinimo vamzdelį

- a) Visada pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš leisdami Ezmekly suspensiją per maitinimo vamzdelį. Gydytojas nustatys tinkamą vaisto formą, slaugytoja arba vaistininkas parodys, kaip suleisti Ezmekly suspensiją per maitinimo vamzdelį.
- b) Ezmekly suspensiją galima leisti per nazogastrinį (NG) arba skrandžio (G) maitinimo vamzdelį, kurio dydis yra 8 ar didesnis.
- c) Naudokite tik maitinimo vamzdelius, pagamintus iš polivinilchlorido (PVC) arba poliuretano (PUR).

- d) Jums gali prireikti ENFIT tipo adapterio, kad prijungtumėte švirkštą prie maitinimo vamzdelio.
- e) Norėdami tinkamai disperguoti tabletę, atlikite aukščiau nurodytus veiksmus.
- f) Dispergavus tabletę 5–10 ml vandens, geriamąją suspensiją reikia sutraukti iš dozavimo taurelės į švirkštą.
- g) Lėtai stumkite suspensiją į maitinimo vamzdelį, laikydami švirkštą horizontalioje padėtyje.
- h) Taurelei išskalauti naudokite dar 5–10 ml vandens, įtraukite skalavimo skystį į švirkštą ir lėtai stumkite jį per maitinimo vamzdelį.
- i) Išskalaukite maitinimo vamzdelį pagal gamintojo instrukcijas prieš pat ir po Ezmekly suspensijos suleidimo.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) susirgote pavartojus Ezmekly

Jeigu po Ezmekly vartojimo bet kuriuo metu pykina (vemiame), papildomos dozės vartoti negalima. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pavartojote per didelę Ezmekly dozę

Jeigu pavartojote per didelę Ezmekly dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pamiršote pavartoti Ezmekly

Jei pamiršote pavartoti Ezmekly dozę, praleiskite praleistą dozę, o kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Ezmekly

Nenutraukite Ezmekly vartojimo, nebent gydytojas nurodys, nes tai gali pabloginti Jūsų būklę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei pasireiškia bet koks šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali pristabdyti gydymą Ezmekly, kol simptomai pagerės ir (arba) sumažinti dozę (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Ezmekly“).

Sunkus šalutinis poveikis

Akių sutrikimai (dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Ezmekly gali sukelti akių sutrikimų suaugusiems ir vaikams. Kai kurie iš šių akių sutrikimų gali sukelti į akį nutekančios venos užsikimšimą (tinklainės venų užsikimšimą arba skirtingų akies sluoksnių atsiskyrimą (tinklainės pigmento epitelio atsiskyrimą)). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo metu pasireiškė neryškus matymas ar kiti regėjimo pokyčiai. Gydytojas gali paprašyti nutraukti šio vaisto vartojimą arba nusiųsti Jus pas specialistą, jei atsiranda tokių simptomų:

- neryškus matymas
- kiti regėjimo pokyčiai (pvz., susilpnėjęs regėjimas, spalvoti taškai regoje)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš anksčiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių.

Kitas šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Suaugusiems

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- odos išbėrimas su plokščia, pakitusia spalva arba iškilusiais į spuogus panašiais iškilimais (į aknę panašus dermatitas)
- viduriavimas
- fermento kreatinfosfokinazės, daugiausia randamo širdies, smegenų ir griaučių raumenyse, kiekio kraujyje padidėjimas

- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas
- raumenų ar kaulų skausmas
- nuovargio, silpnumo ar energijos stoka (nuovargis)
- skrandžio (pilvo) skausmas
- vidurių užkietėjimas
- išbėrimas
- galvos skausmas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis, parodytas kraujo tyrimais
- rankų arba pėdų patinimas (periferinė edema)
- kraujo, kurį pumpuoja širdis, kiekio sumažėjimas (sumažėja kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija);
- odos sausmė
- niežėjimas
- plaukų slinkimas arba retėjimas (alopecija)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs neutrofilų ir leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, padedančių kovoti su infekcijomis) kiekis kraujyje
- burnos opos (stomatitas)
- sausa burna
- infekcija aplink nagus (paronichija)
- išsausėjęs arba niežintis odos išbėrimas (egzema)
- plaukų spalvos pokyčiai
- plaukų struktūros pokyčiai

Vaikams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- fermento kreatinfosfokinazės, daugiausia randamo širdies, smegenų ir griaučių raumenyse, kiekio kraujyje padidėjimas
- viduriavimas
- odos išbėrimas su plokščia, pakitusia spalva arba iškilusiais į spuogus panašiais iškilimais (į aknę panašus dermatitas)
- raumenų ar kaulų skausmas
- skrandžio (pilvo) skausmas
- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas;
- kraujo, kurį pumpuoja širdis, kiekio sumažėjimas (sumažėjusi išstūmimo frakcija);
- galvos skausmas
- išbėrimas
- infekcija aplink nagus (paronichija)
- sumažėjęs neutrofilų ir leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, padedančių kovoti su infekcijomis) kiekis kraujyje;
- burnos opos (stomatitas)
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis, parodytas kraujo tyrimais
- sausa oda
- plaukų išslinkimas arba išretėjimas (nuplikimas)
- išsausėjęs arba niežintis odos išbėrimas (egzema)
- niežėjimas
- plaukų spalvos pokyčiai
- nuovargio, silpnumo ar energijos stoka (nuovargis)
- vidurių užkietėjimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaukų struktūros pokyčiai
- rankų arba pėdų patinimas (periferinė edema)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ezmekly

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Dispergavus tabletę (-es) vandenyje, suspensija išlieka stabili iki 6 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ezmekly sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mirdametinibas.

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg mirdametinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E572)

Sukralozė (E955)

Vynuogių skonio kvapioji medžiaga:

Džiovinta skystoji gliukozė

Natūrali kvapioji medžiaga

Modifikuotas kukurūzų krakmolai (E1422)

Triacetinas (E1518)

Ezmekly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ezmekly 1 mg disperguojamosios tabletės

Ovalios, baltos arba beveik baltos disperguojamosios tabletės (maždaug 6 mm x 9 mm), kurių vienoje pusėje įspausta „S“.

Ezmekly yra supakuotas į plastikinius buteliukus, užsandarintus vaikų sunkiai atidaromais uždoriais ir aliuminio folijos indukciniiais sandarikliais. Buteliukuose yra medvilnės ritinėlis.

Ezmekly 1 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos kartoninėje dėžutėje, kurioje yra vienas 42 arba 84 disperguojamųjų tablečių buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Vokietija

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm-dd}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->