

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 1 mg mirdametiniba (*mirdametinibum*).

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 2 mg mirdametiniba (*mirdametinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas

3. izmēra (aptuveni 16 mm x 6 mm) kapsula, kurai ir gaiši zaļš necaurspīdīgs korpuss un vāciņš ar baltas tintes uzdruku "MIR 1 mg".

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas

1. izmēra (aptuveni 19 mm x 7 mm) kapsula, kurai ir balts necaurspīdīgs korpuss un zilganzaļš necaurspīdīgs vāciņš ar baltas tintes uzdruku "MIR 2 mg".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ezmekly monoterapijā ir paredzēts simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanai pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma un pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ezmekly jāsāk ārstam, kuram ir pieredze ar NF1 saistītu audzēju diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Ezmekly ieteicamā deva ir 2 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) divas reizes dienā (aptuveni ik pēc 12 stundām) katra 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā. Maksimālā deva ir 4 mg divas reizes dienā (skatīt 1. tabulu).

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz <6 gadiem un pacientiem, kuri nespēj norīt veselas kapsulas, Ezmekly ir pieejams arī 1 mg disperģējamo tablešu zāļu formā, ko var disperģēt ūdenī. Ieteicamā deva pacientiem, kuriem KVL ir mazāks par 0,40 m², nav noteikta.

1. tabula. Ieteicamā deva atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam

Ķermeņa virsmas laukums (KVL)	Ieteicamā deva
0,40-0,69 m ²	1 mg divas reizes dienā
0,70-1,04 m ²	2 mg divas reizes dienā
1,05-1,49 m ²	3 mg divas reizes dienā
≥ 1,50 m ²	4 mg divas reizes dienā

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Ezmekly jāturpina līdz PN progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim.

Izlaista deva

Ja Ezmekly deva ir izlaista, papildu deva nav jālieto. Pacientam lietošana jāturpina ar nākamo plānoto devu.

Vemšana

Ja pēc Ezmekly lietošanas rodas vemšana, papildu deva nav jālieto. Pacientam lietošana jāturpina ar nākamo plānoto devu. Vemšanas epizodes jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām, tai skaitā ar pretvemšanas līdzekļiem.

Devas pielāgošana

Ņemot vērā drošumu un panesību konkrētam pacientam, var būt jāpārtrauc Ezmekly lietošana un/vai jāsamazina tā deva vai jāizbeidz Ezmekly lietošana uz visiem laikiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par ieteicamo devas samazināšanu ir sniegta 2. tabulā. Pacientiem, kuriem pēc viena devas samazinājuma ir Ezmekly nepanesība, ārstēšana ir jāizbeidz uz visiem laikiem.

2. tabula. Ieteikumi par devas samazināšanu

Ķermeņa virsmas laukums (KVL)	Samazināta deva	
	Rīts	Vakars
0,40-0,69 m ²	1 mg vienu reizi dienā	
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

Pacientu ārstēšana atbilstoši šo zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām ir aprakstīta 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe ^a	Ieteikumi par Ezmekly devas pielāgošanu
Toksiska ietekme uz acīm (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
≤2. pakāpe	Turpināt ārstēšanu. Apsvērt oftalmoloģisku izmeklēšanu ik pēc 2-4 nedēļām līdz stāvoklis uzlabojas.
≥3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Ja atlabšana notiek ≤14 dienu laikā, lietošana jāatsāk ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu). Ja atlabšana notiek > 14 dienu laikā, jāapsver zāļu lietošanas izbeigšana uz visiem laikiem.
Asimptomātiska tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (TPEA)	Turpināt ārstēšanu. Acu stāvoklis jānovērtē ik pēc 3 nedēļām līdz novēršanai.
Simtopātiska TPEA	Pārtraukt ārstēšanu līdz novēršanai. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
Tīklenes vēnas oklūzija (TVO)	Izbeigt ārstēšanu uz visiem laikiem.
Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
Asimptomātisks, absolūts KKIF samazinājums par mazāk nekā 20 % no sākotnējās vērtības, un KKIF ir lielāka par normas apakšējo robežu	Turpināt ārstēšanu.
Asimptomātisks, absolūts KKIF samazinājums par 10 % vai vairāk no sākotnējās vērtības, un KKIF ir mazāka par normas apakšējo robežu.	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
KKIF absolūtais samazinājums par 20 % vai vairāk no sākotnējās vērtības.	Izbeigt ārstēšanu uz visiem laikiem.
Toksiska ietekme uz ādu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
1. vai 2. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Turpināt ārstēšanu.
Nepanesams 2. vai 3. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Pārtraukt ārstēšanu, līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
3. vai 4. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	
Nepanesamas 2. vai 3. pakāpes reakcijas	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
4. pakāpes reakcijas	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu). Apsvērt zāļu lietošanas izbeigšanu uz visiem laikiem.

^a Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu kopīgie terminoloģijas kritēriji (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 5.0.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Klīniskie dati par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ezmekly nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 30 ml/min) un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis no $> \text{NAR}$ līdz $1,5 \times \text{NAR}$ vai kopējā bilirubīna līmenis $\leq \text{NAR}$ un ASAT līmenis $> \text{NAR}$), deva nav jāpielāgo. Ezmekly nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ezmekly drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ezmekly ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ezmekly kapsulas jānorij veselas, uzdzerot dzeramo ūdeni. Lai nodrošinātu visas devas saņemšanu, kapsulas nedrīkst sakost, salauzt vai atvērt.

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem un pacientiem, kuri nespēj norīt veselas kapsulas, Ezmekly ir pieejams arī 1 mg disperģējamo tablešu zāļu formā, ko var disperģēt ūdenī. Informāciju par lietošanas veidu skatīt Ezmekly disperģējamo tablešu zāļu aprakstā (ZA).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Toksiska ietekme uz acīm

Pacientiem jānorāda, ka ir jāziņo par visiem jauniem redzes traucējumiem. Pieaugušiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Ezmekly, bieži tika ziņots par TVO (tīklenes vēnas oklūziju) un TPEA (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanas) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar regulāriem starplaikiem ārstēšanas laikā un vienmēr, kad pacients ziņo par jaunām vai progresējošām redzes izmaiņām, piemēram, redzes miglošanos, ir nepieciešama visaptveroša oftalmoloģiska izmeklēšana. Acu nevēlamo blakusparādību gadījumā terapija ar mirdametinību ir jāpārtrauc un pēc tam, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, ir jāsamazina deva vai jāizbeidz ārstēšanu uz visiem laikiem. Ja tiek diagnosticēta TVO, ārstēšana ar mirdametinību ir jāizbeidz uz visiem laikiem. Ja tiek diagnosticēta simptomātiska TPEA, ārstēšana ar mirdametinību ir jāpārtrauc līdz novēršanai, un ārstēšana ir jāatsāk ar samazinātu devu. Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta TPEA bez samazināta

redzes asuma, ārstēšanu var turpināt, taču līdz traucējuma izzušanai ik pēc 3 nedēļām ir jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF)

Pētījumā ReNeu asimptomātisks KKIF samazinājums par $\geq 10\%$ no sākotnējās vērtības radās 17 % pieaugušo pacientu un 27 % pediatriko pacientu. Klīniskajos pētījumos visi KKIF samazināšanās gadījumi pieaugušiem vai pediatrikiem pacientiem bija asimptomātiski (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir KKIF traucējumi vai izsviedes frakcija pirms terapijas sākuma ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR), nav pētīti. KKIF jānovērtē, veicot ehokardiogrāfiju pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējās vērtības, ik pēc 3 mēnešiem pirmā gada laikā un turpmāk atbilstoši klīniskām indikācijām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem izsviedes frakcijai ir jābūt lielākai par iestādē pieņemto NAR.

KKIF samazinājumu iespējams kontrolēt uz laiku pārtraucot ārstēšanu, samazinot šo zāļu devu vai izbeidzot ārstēšanu uz visiem laikiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumā ReNeu tika ziņots par ādas nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā izsitumiem (aknes veida dermatītu un izsitumiem, kas nav aknes veida), sausu ādu, niezi, ekzēmu un matu izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientiem rodas kādas ādas reakcijas, viņiem ir jāsaazinās ar ārstu vai medmāsu. Atbalstoša aprūpe, piemēram, mitrinošu krēmu lietošana, jāsaņem, tiklīdz parādās pirmās pazīmes, kas liecina par toksisku ietekmi uz ādu. Ņemot vērā nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, ir jāpārtrauc ārstēšana ar mirdametinību, jāsamazina deva vai jāizbeidz ārstēšana uz visiem laikiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kancerogenitātes risks

Klīniskās iedarbības diapazonā nevar izslēgt iespējamu kancerogenitātes risku cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Mirdametinibs nav ieteicams sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Gan vīriešu dzimuma pacientiem, gan pacientēm (ar reproduktīvo potenciālu) jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz mirdametiniba farmakokinētiku

In vitro pētījumi parādīja, ka mirdametinību metabolizē vairāki uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) un karboksilesterāzes (CES) enzīmi. Klīniskie pētījumi, kuros tiktu vērtēta šo enzīmu spēcīga inducētāja un inhibitora ietekme, nav veikti, tādēļ jāievēro piesardzība, ja mirdametinību lieto vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās inducē vai inhibē šos enzīmus: probenecīdu, diklofenaku (UGT inhibitori), rifampicīnu (UGT inducētājs) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mirdametiniba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Mirdametiniba ietekme uz sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nav novērtēta, tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, būtu ieteicams lietot papildu barjermetodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kuņģa skābes sekrēciju mazinošo līdzekļu ietekme uz mirdametinibu

Nav paredzams, ka mirdametiniba kombinācija ar protonu sūkņa inhibitoriem, antacīdiem vai H_2 receptoru antagonistiem būs klīniski nozīmīga, jo mirdametiniba šķīšana nav atkarīga no pH. Ezmekly var lietot vienlaicīgi ar kuņģa pH ietekmējošiem līdzekļiem (t. i., H_2 receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem) bez nekādiem ierobežojumiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē, ka Ezmekly var nodarīt kaitējumu auglim un ka ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Ezmekly lietošanas laikā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu. Pacientēm un vīriešu dzimuma pacientiem (ar reproduktīvo potenciālu) jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un attiecīgi 6 un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Mirdametiniba ietekme uz sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nav novērtēta, tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot arī barjermetodi.

Grūtniecība

Dati par mirdametinibu lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ezmekly nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Ja pacientei vai pacienta, kurš saņem Ezmekly, partnerei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mirdametinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc ārstēšanas laikā ar Ezmekly barošana ar krūti ir jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Nemot vērā atrades dzīvniekiem, Ezmekly var ietekmēt vīriešu un sieviešu ar reproduktīvo potenciālu fertilitāti. Ietekmes uz tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskums dzīvniekiem nav zināms (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par mirdametiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ezmekly var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar mirdametinibu ziņots par nogurumu un redzes miglošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušo NF1 pacientu vidū biežākās jebkādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija aknes veida dermatīts (83 %), caureja (55 %), slikta dūša (55 %), paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (47 %), muskuļu un kaulu sāpes (41 %), vemšana (37 %) un nogurums (36 %).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta >1 pieaugušam pacientam, bija aknes veida dermatīts, caureja, slikta dūša, izsitumi un vemšana. Saņemti ziņojumi par šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām: sāpes vēderā (3 %), muskuļu un kaulu sāpes (1,3 %) un tīklenes vēnas oklūzija (1,3 %).

Pediatrisko NF1 pacientu vidū biežākās jebkādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (59 %), caureja (53 %), aknes veida dermatīts (43 %), muskuļu un kaulu sāpes (41 %), sāpes vēderā (40 %), vemšana (40 %) un galvassāpes (36 %). Ziņots par šādu nopietnu nevēlamu blakusparādību: muskuļu un kaulu sāpes (1,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Mirdametiniba drošuma profils ir noteikts pēc 75 pieaugušo un 58 pediatriko pacientu apvienotās drošuma noteikšanas populācijas novērtēšanas, lietojot 2 mg/m² divas reizes dienā katrā 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā. Šo pacientu kopumu veidoja 114 pacienti (58 pieaugušie, 56 bērni) pētījumā ReNeu (pivotālā datu kopa) un 19 pacienti (17 pieaugušie, 2 bērni) pētījumā NF-106.

Pieaugušo grupā (N = 75) mirdametiniba terapijas kopējā ilguma mediāna bija 18,7 mēneši (diapazons: 0,4-45,6 mēneši).

Bērnu grupā (N = 58, tai skaitā 32 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz 11 gadiem) mirdametiniba terapijas kopējā ilguma mediāna bija 21,9 mēneši (diapazons: 1,6-40,1 mēneši).

4. tabulā ir norādītas tajā pašā populācijā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots drošuma vērtēšanas populācijā

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
Infekcijas un infestācijas	Paronīhija	Bieži (3 %)	-	Ļoti bieži (33 %)	-
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži (16 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (36 %)	Bieži (2 %)
Acu bojājumi	Redzes miglošanās	Bieži (9 %)	-	Bieži (7 %)	-

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
	Tīklenes vēnas oklūzija	Bieži (3 %)	Bieži (1 %)	-	-
	TPEA (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās)	Bieži (1 %)	-	-	-
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži (55 %)	-	Ļoti bieži (53 %)	Bieži (5 %)
	Slikta dūša	Ļoti bieži (55 %)	-	Ļoti bieži (29 %)	-
	Vemšana	Ļoti bieži (37 %)	-	Ļoti bieži (40 %)	-
	Sāpes vēderā ^a	Ļoti bieži (20 %)	Bieži (4 %)	Ļoti bieži (40 %)	Bieži (3 %)
	Aizcietējums	Ļoti bieži (19 %)	-	Ļoti bieži (10 %)	-
	Sausa mute	Bieži (7 %)	-	-	-
	Stomatīts ^b	Bieži (5 %)	-	Ļoti bieži (19 %)	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Aknes veida dermatīts	Ļoti bieži (83 %)	Bieži (7 %)	Ļoti bieži (43 %)	Bieži (2 %)
	Izsitumi ^c	Ļoti bieži (17 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (33%)	Bieži (2%)
	Sausa āda	Ļoti bieži (13 %)	-	Ļoti bieži (17 %)	-
	Alopēcija	Ļoti bieži (12 %)	-	Ļoti bieži (14 %)	-
	Nieze	Ļoti bieži (13 %)	-	Ļoti bieži (12 %)	-
	Ekzēma	Bieži (3 %)	-	Ļoti bieži (14 %)	-
	Matu krāsas izmaiņas	Bieži (1 %)	-	Ļoti bieži (12 %)	-
	Patoloģiska matu struktūra	Bieži (1 %)	-	Bieži (5 %)	-
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un kaulu sāpes ^d	Ļoti bieži (41 %)	Bieži (7 %)	Ļoti bieži (41 %)	Bieži (2 %)
Vispārēji traucējumi un reakcijas	Nespēks	Ļoti bieži (36 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (12 %)	-
	Perifēra tūska ^e	Ļoti bieži (12 %)	-	Bieži (5 %)	-

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
ievadīšanas vietā					
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	Ļoti bieži (47 %)	Bieži (3 %)	Ļoti bieži (59 %)	Bieži (5 %)
	Paaugstināts ASAT līmenis	Ļoti bieži (16 %)	-	Bieži (9 %)	-
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Ļoti bieži (14 %)	-	Ļoti bieži (24 %)	-
	Samazināta izsviedes frakcija	Ļoti bieži (12 %)	-	Ļoti bieži (26 %)	Bieži (2 %)
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Bieži (8 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (30 %)	Ļoti bieži (11 %)
	Samazināts leukocītu skaits	Bieži (7 %)	-	Ļoti bieži (39 %)	-
	Paaugstināts ALAT līmenis	Bieži (7 %)	-	Ļoti bieži (21 %)	-

^a Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

^b Stomatīts ietver stomatītu, čūlas mutes dobumā, aftozu čūlu.

^c Izsitumi ietver izsitumus, makulopapulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, papulozus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, papulas, makulozus izsitumus, niezošus izsitumus.

^d Muskuļu un kaulu sāpes ietver muskuļu un kaulu sāpes, mialģiju, sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu un kaulu sāpes krūškurvī, kakla sāpes, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, artralģiju, kaulu sāpes.

^e Perifēra tūska ietver perifēru tūsku, perifēru pietūkumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Toksiska ietekme uz acīm

Pētījumā ReNeu tīklenes vēnas oklūzija (TVO) tika novērota 3 % pieaugušo pacientu, tai skaitā 3. pakāpes TVO 1,7 % pacientu, kuras dēļ zāļu lietošana tika izbeigta uz visiem laikiem.

Asimptomātiska 1. pakāpes tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (TPEA) radās 1,7 % pacientu un tika novērsta, nepielāgojot devu. Par redzes miglošanos tika ziņots 12 % pieaugušo pacientu. Laika mediāna līdz pirmās toksiskās ietekmes uz acīm sākumam pieaugušajiem bija 147 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 267 dienas. No šiem pieaugušajiem 38 % pacientu ziņoja par toksiskās ietekmes uz acīm izzušanu, bet 25 % pacientu ziņoja par notikumu novēršanu ar sekām.

Par redzes miglošanos ziņoja 7 % pediatriko pacientu. Laika mediāna līdz pirmās redzes miglošanās epizodes sākumam pediatrikiem pacientiem bija 161 diena. Laika mediāna līdz izzušanai bija 29 dienas. Visi pediatrikie pacienti ziņoja par redzes miglošanās epizožu izzušanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF)

Pētījumā ReNeu par asimptomātiski samazinātu KKIF tika ziņots 16 % pieaugušo. No šiem pacientiem tikai vienam KKIF bija < 50 %, kā dēļ zāļu lietošana tika izbeigta un pēc tam KKIF normalizējās. No pārējiem pieaugušiem pacientiem ar samazinātu KKIF pieciem zāļu lietošana tika uz laiku pārtraukta un vienam pacientam tika samazināta zāļu deva. Laika mediāna līdz pirmās samazinātas KKIF epizodes sākumam pieaugušajiem bija 70 dienas. KKIF samazinājums izzuda 89 % pieaugušo pacientu.

Pētījumā ReNeu par asimptomātiski samazinātu KKIF tika ziņots 27 % pediatrisko pacientu. No šiem pacientiem vienam KKIF bija < 50 %, kas normalizējās, nepielāgojot devu. Vienam pacientam bija 3. pakāpei atbilstošs KKIF samazinājums, kas izzuda bez devas pielāgošanas, bet citam pacientam ar 2. pakāpei atbilstošu KKIF samazinājumu zāļu lietošana tika pārtraukta. Pārējiem 12 pacientiem KKIF samazinājums atbilda 2. pakāpei un, reaģējot uz šo samazinājumu, pētījuma terapija nevienā gadījumā netika mainīta. Laika mediāna līdz pirmās KKIF samazināšanās epizodes sākumam pediatriskiem pacientiem bija 132 dienas. KKIF samazinājums izzuda 67 % pediatrisko pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumā ReNeu aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās 90 % pieaugušo pacientu. 3. pakāpes aknes veida dermatīts un citi izsitumi radās attiecīgi 9 % un 1,7 % pieaugušo pacientu. Izsitumu dēļ 10 % pieaugušo zāļu lietošana tika izbeigta un 10 % pieaugušo tika samazināta deva. Laika mediāna līdz pirmās izsitumu epizodes sākumam pieaugušiem pacientiem bija 9 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 115 dienas. No šiem pieaugušajiem pacientiem 33 (64 %) ziņoja par izsitumu izzušanu, 3 (6 %) ziņoja par novēršanu ar sekām un 8 (15 %) ziņoja, ka izsitumi pašlaik izzūd.

Pētījumā ReNeu aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās 70 % pediatrisko pacientu. 3. pakāpes aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās attiecīgi 1,8 % un 1,8 % pacientu. Izsitumu dēļ 4 % pediatrisko pacientu zāļu lietošana tika izbeigta un 4 % pediatrisko pacientu tika samazināta deva. Aknes veida dermatīts biežāk radās 12-17 gadus veciem pacientiem, bet citi izsitumi biežāk radās 2-11 gadus veciem pacientiem. Laika mediāna līdz pirmās izsitumu epizodes sākumam pediatriskiem pacientiem bija 15 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 155 dienas. No šiem pediatriskajiem pacientiem 27 (69 %) ziņoja par izsitumu izzušanu un 3 (8 %) ziņoja, ka viņiem izsitumi pašlaik izzūd (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Muskuļu un kaulu sāpes

Pētījumā ReNeu par muskuļu un kaulu sāpēm (tai skaitā muskuļu un kaulu sāpēm, mialģiju, sāpēm ekstremitātē, muguras sāpēm, muskuļu un kaulu sāpēm krūškurvī, kakla sāpēm, ar sirdi nesaistītām sāpēm krūškurvī, artralģiju un kaulu sāpēm) tika ziņots 41 % pieaugušo un 41 % pediatrisko pacientu. Vienlaicīgi muskuļu un kaulu sāpju ārstēšanai tika lietotas tādas zāles kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, neopioīdu grupas pretsāpju līdzekļi un glikokortikoīdi. Muskuļu un kaulu sāpes ir jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Paaugstināts ASAT un ALAT līmenis

Pētījumā ReNeu laboratoriska ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota 9 % pieaugušo un 21 % pediatrisko pacientu. Laboratoriski paaugstināts ASAT līmenis tika novērots 18 % pieaugušo un 9 % pediatrisko pacientu. Visi gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, par 3. pakāpei atbilstošām novirzēm netika ziņots. ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ nevienā gadījumā zāļu lietošana netika izbeigta, netika samazināta zāļu deva un zāļu lietošana netika pārtraukta. ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās ir jākontrolē un jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā stingri jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi un nepieciešamības gadījumā jāveic atbalstoša ārstēšana ar piemērotu kontroli. Ārstējot pārdozēšanu, dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitori, ATĶ kods: L01EE05

Darbības mehānisms

Mirdametinibs ir mitogēna aktivēto proteīnkināžu 1 un 2 (MEK 1/2) selektīvs, nekonkurējošs inhibitors. Mirdametinibs bloķē MEK aktivitāti un žurku sarkomas (*rat sarcoma*; RAS)-strauji progresējošās fibrosarkomas (*rapidly accelerated fibrosarcoma*; RAF)-MEK kaskādi. Līdz ar to MEK inhibīcija bloķē tādu audzēja šūnu proliferāciju un dzīvotspēju, kurās ir aktivizēts RAF-MEK-ekstracelulārās radniecīgās kināzes (ERK) ceļš.

Klīniskā efektivitāte

Mirdametiniba efektivitāte tika vērtēta 114 pacientiem pētījumā ReNeu, kas bija daudzcentru, atklāts, vienas grupas 2. fāzes pētījums ≥ 2 gadus veciem pacientiem ar simptomātisku neoperējamu NF1-PN un nozīmīgām klīniskām izpausmēm. Neoperējama PN bija definēta kā PN, kuru nav iespējams ķirurģiski pilnībā izoperēt, neradot būtisku traucējumu risku, jo tā skar dzīvībai svarīgas struktūras vai atrodas to tiešā tuvumā, ir invazīva vai bagāta ar asinsvadiem. Pacienti saņēma Ezmekly 2 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā katra 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ezmeckly saņēma pavisam 58 pieauguši pacienti. Vecuma mediāna bija 34,5 gadi (diapazons no 18 līdz 69 gadiem), 85 % bija baltās rases pārstāvji, 64 % bija sievietes un 3,4 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem. Aptuveni pusei pacientu (53 %) iekļaušanas brīdī pētījumā bija progresējoša PN, 48 % bija audzējs galvā un kaklā un 69 % iepriekš bija veikta operācija. Visiem pacientiem bija nozīmīgi veselības traucējumi. Biežāk ziņotie veselības traucējumi bija sāpes (90 %), izkropļojumi vai būtiska deformācija (52 %) un motoriska disfunkcija (40 %).

Ezmeckly saņēma pavisam 56 pediatriki pacienti; 57 % bija vecumā no 2 līdz 11 gadiem un 43 % bija vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Vecuma mediāna bija 10,0 gadi (diapazons no 2 līdz 17 gadiem), 66 % bija baltās rases pārstāvji, un 54 % bija sievietes. Pusei dalībnieku (50 %) audzējs bija galvā un kaklā, lielākajai daļai dalībnieku iekļaušanas brīdī pētījumā bija progresējoša PN (63 %) un 36 % iepriekš bija veikta operācija. Lielākajai daļai pacientu (96 %) bija nozīmīgi veselības traucējumi. Biežāk ziņotie veselības traucējumi bija sāpes (70 %), izkropļojumi vai būtiska deformācija (50 %) un motoriska disfunkcija (27 %).

Primārā efektivitātes mērķa kritērija rādītājs bija apstiprināta objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*; ORR), kas definēta kā tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem ir pilnīga atbildes reakcija (mērķa PN izzušana) vai apstiprināta daļēja atbildes reakcija (PN tilpuma samazināšanās par ≥ 20 %, kas apstiprināta, veicot secīgus audzēja novērtējumus aptuveni ik pēc četriem cikliem 2-6 mēnešu laikā 24 ciklu terapijas fāzē). Audzēja atbildes reakcijas statuss tika vērtēts, veicot maskētu neatkarīgu centralizētu izvērtējumu (*blinded independent central review*; BICR) aptuveni ik pēc četriem cikliem ar volumetriskās magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) analīzi. Objektīvās atbildes

reakcijas rādītājs tika vērtēts atbilstoši Neurofibromatozes un švannomatozes atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; REiNS) kritērijiem, veicot divus secīgus daļējas atbildes reakcijas vai pilnīgas atbildes reakcijas novērtējumus saskaņā ar BIRC 2-6 mēnešu laikā 24 ciklu terapijas fāzē.

Sekundārais efektivitātes mērķis bija noteikt atbildes reakcijas ilgumu pacientiem, kuriem ir sasniegta apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 5. tabulā. Laika mediāna līdz atbildes reakcijas sākumam bija 7,8 mēneši (diapazons: 4,0-19,0 mēneši) pieaugušo kohortā un 7,9 mēneši (diapazons: 4,1-18,8 mēneši) bērnu kohortā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta nevienā kohortā.

5. tabula. Pētījuma ReNeu efektivitātes rezultāti

	Pieaugušie (N=58)	Bērni (N=56)
Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar REiNS un BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % TI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Apstiprināta pilnīga atbildes reakcija, n (%)	0	0
Apstiprināta daļēja atbildes reakcija, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Atbildes reakcijas ilgums		
<i>DoR</i> ≥ 12 mēneši ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
<i>DoR</i> ≥ 24 mēneši ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Saīsinājumi: TI - ticamības intervāls; BICR - maskēta neatkarīga centralizēta izvērtēšana (*blinded independent central review*); REiNS - Neurofibromatozes un švannomatozes atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) kritēriji; *DoR* - atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*)

^a Apstiprināta objektīva atbildes reakcija bija definēta kā divi secīgi daļējas atbildes reakcijas vai pilnīgas atbildes reakcijas BICR vērtējumi 2-6 mēnešu laikā 24 ciklu ārstēšanas fāzē.

^b Pacienti, kuriem nebija MRI novērtējuma pēc pētījuma sākuma vai nebija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^c Noteikts, izmantojot *Clopper-Pearson* pieeju.

^d Atbildes reakcijas ilgums (datu apkopošanas noslēgums 2024. gada jūnijā) tika vērtēts, izmantojot *Kaplan-Meier* pieeju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra (*European Medicines Agency*; EMA) vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mirdametiniba farmakokinētika tika pētīta veselām pētāmām personām, pacientiem ar NF1-PN un pacientiem ar progresējošu vēzi.

Uzsūkšanās

Pēc vairāku 2 mg/m² devu iekšķīgas lietošanas divas reizes dienā, ģeometriski vidējā [ģeometriskais % variāciju koeficients (CV)] C_{max} un AUC_{last} pieaugušiem dalībniekiem ar NF1-PN bija attiecīgi 188 (52 %) ng/ml un 431 (43 %) ng × h/ml. Pēc iekšķīgas lietošanas mirdametinibs maksimālo līdzsvara koncentrāciju plazmā sasniedza (T_{max}) aptuveni vienu stundu pēc zāļu lietošanas.

Uztura ietekme

Veselām pieaugušām pētāmām personām, lietojot vienreizēju mirdametiniba 20 mg devu vienlaicīgi ar treknu, kalorijām bagātu maltīti, C_{max}, bija par 43 % zemāka, bet laukums zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) būtiski nemainījās ((AUC_{inf} samazinājās par 7 %). Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija par aptuveni 3 stundām ilgāks. Ietekme uz C_{max} netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo nav vērojama ietekme uz kopējo iedarbību.

Izkliede

Pēc vienreizējas 4 mg [¹⁴C]mirdametiniba devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām mirdametiniba vidējais šķietamais izkļiendes tilpums bija 255 l. Cilvēka organismā ar plazmas proteīniem saistījās >99 % vielas. Mirdametinibs galvenokārt saistās ar cilvēka seruma albumīnu (>99 %). Ar α1 skābo glikoproteīnu (ASG) saistījās 17,2-54,3 % vielas. Attiecība starp mirdametiniba koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,61.

Biotransformācija

Mirdametinibs tiek lielā mērā metabolizēts uridīna difosfāta glikuronosiltransferāzes (UGT) un karboksiesterāzes (CES) enzīmu nodrošinātas glikuronidācijas un oksidācijas veidā, kā rezultātā rodas attiecīgi M22 (sekundārais O-glikuronīda metabolīts) un M15 (karboksilskābes metabolīts). Mazāk nekā 10 % izdalās neizmainītā veidā.

Mijiedarbība

Mirdametiniba ietekme uz CYP450 enzīmiem

In vitro mirdametinibs nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 inducētājs. *In vitro* mirdametinibs ir CYP3A4 inducētājs, taču ir neliela CYP3A4 indukcijas iespējamība klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Mirdametiniba ietekme uz UDF glikuronoziltransferāzi (UGT)

In vitro mirdametinibs nav UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 un UGT2B15 izoformu inhibitori klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Mirdametiniba ietekme uz zāļu transportproteīniem

In vitro pētījumi liecina, ka mirdametinibs un tā galvenais metabolīts neinhibē krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP), P-glikoproteīnu (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 un MATE2K transportproteīnus.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, mirdametinibs ir BCRP un P-gp transportproteīnu substrāts un tā galvenais metabolīts ir BCRP substrāts, taču maz ticams, ka to ietekme būs klīniski nozīmīga.

Eliminācija

Veselām pieaugušām pētāmām personām pēc vienreizējas radioloģiski iezīmēta mirdametiniba 4 mg devas lietošanas 68 % devas tika konstatēti urīnā (0,7 % neizmainītā veidā), bet 27 % tika konstatēti izkārnījumos (8,7 % neizmainītā veidā urīnā un izkārnījumos). Vidējais terminālais pusperiods ir 28 stundas. Šķietamais sistēmiskais klīrenss (CL/F) ir 6,34 l/h.

Linearitāte

Mirdametiniba iedarbība, vērtējot pēc $C_{\max}$ un AUC_{τ} , diapazonā no 1 mg vienu reizi dienā/divas reizes dienā līdz 30 mg divas reizes dienā kopumā palielinājās proporcionāli devai. Lineāro saistību starp devu un iedarbību apliecināja populācijas farmakokinētikas analīzes devas diapazonā no 1 mg līdz 20 mg mirdametiniba divas reizes dienā. Vidējā uzkrāšanās attiecība bija 1,1-1,9, ja deva bija 1-30 mg.

Līdzsvara stāvokļa koncentrācija pacientiem ar NF1-PN tiek sasniegta vidēji aptuveni 6 dienas pēc atkārtotas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums (2-86 gadi), dzimums un rase (72 % baltādainie, 11 % melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi un 12 % aziāti) būtiski neietekmē mirdametiniba farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) nav pieejami.

Mirdametiniba klīniskajos pētījumos piedalījās pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss liecināja par viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (vērtējot pēc kreatinīna klīrensa) neietekmē mirdametiniba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzes pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem neliecina par nozīmīgu ietekmi uz kopējo iedarbību.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskais profils bērniem ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecināja par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitāte/kancerogēnēze

Baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā vai *in vitro* cilvēku limfocītu hromosomu aberāciju testā mirdametinibs nebija genotoksisks, bet tā rezultāti *in vivo* mikrokodoliņu pētījumā un *in vivo* hromosomu aberāciju pētījumā žurkām bija neviennozīmīgi. Klīniskās iedarbības diapazonā nevar izslēgt genotoksicitātes risku cilvēkiem.

Mirdametinibs nebija kancerogēns transgēniskām pelēm, lietojot devā 5 mg/kg dienā (kas 3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam). Tā kā pie klīniskās iedarbības līmeņa genotoksicitātes risku cilvēkiem nebija iespējams izslēgt un 2 gadu kancerogenitātes pētījums žurkām ir veikts pie iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par klīnisko iedarbību, nav iespējams izslēgt kancerogenitātes risku.

Atkārtotu devu toksicitāte

Perorālu, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas žurkām un suņiem veikti līdz 3 mēnešiem ilgi, MEK inhibīcijas izraisīta primārā toksicitāte tika novērota ādā un kuņģa-zarnu traktā, lietojot devas, kas nodrošina mazāku iedarbību salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkam. Trīs mēnešu mirdametiniba

pētījumā žurkām, lietojot devas, kas nodrošina iedarbību, kas ir aptuveni līdzvērtīga iedarbībai cilvēkam, žurkām tika konstatēta augšstilba kaulu epifizeālo augšanas plātnīšu displāzija, garo kaulu smadzeņu metafizeāla hipocelularitāte un garo kaulu trabekulu metafizeāla sabiezēšana. Žurku tēviņi bija jutīgāki pret šo ietekmi. Citām sugām (suņiem, mērkaķiem un pelēm) šāda ietekme uz kauliem netika novērota. Epifizeālo augšanas plātnīšu displāzijas atgriezeniskums netika novērtēts. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot devas, kas izraisa mazāku iedarbību par iedarbību cilvēka organismā, tika novērota sistēmiska mineralizācija un izmaiņas acīs (radzenes apduļķojums un atrofija vai radzenes epitēlija biezuma samazināšanās). Pie iedarbības līmeņa, kas ir līdzīgs klīniskajai iedarbībai, tika novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (žurkām) un hepatocelulārās nekrozes (žurkām, pelēm un suņiem) biežuma palielināšanās. Divu nedēļu pētījumā ar makaka sugas mērkaķiem pie iedarbības līmeņa, kas >2,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, tika novērota toksiska ietekme uz žultspūsli.

Trīs mēnešu pētījumā suņiem pie iedarbības līmeņa, kas aptuveni 1,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, tika novērota ietekme uz CNS; šī ietekme suņiem, tai skaitā līdzsvara traucējumi un trīce, bija atgriezeniska, un mikroskopiska korelācija netika konstatēta.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm mirdametinibs, lietojot devā līdz 1,0 mg/kg dienā (kas atbilstoši AUC aptuveni atbilst iedarbībai cilvēkam, lietojot ieteikto devu) abu dzimumu dzīvniekiem neietekmēja pārošanās efektivitāti vai fertilitāti. Trīs mēnešu atkārtotas devas toksikoloģijas pētījumā žurkām mirdametinibs izraisīja olnīcu orgānu masas samazināšanos un folikulāro cistu skaita palielināšanos, kas bija saistīta ar dzelteno ķermeņu skaita samazināšanos, lietojot devas $\geq 0,3$ mg/kg dienā (0,5 reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku), kā arī sēklinieku hipocelularitāti un sēklinieku piedēkļu masas samazināšanos, lietojot 1 mg/kg dienā (2,1 reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku).

Sākotnējos embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiem, lietojot mirdametinību iekšķīgi, tika konstatēti augļa zaudēšanas gadījumi pēc implantācijas (agrīna un vēlīna rezorbcija) un augļa ķermeņa masas samazināšanās pie iedarbības, kas bija mazāka par ieteicamās devas izraisīto iedarbību uz cilvēku. Sākotnējā pētījumā ar žurkām vienam auglim tika konstatētas ekstremitāšu anomālijas, lietojot devas, kas 3,6 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu. Specifiski embriofetālās attīstības un pre- un postnatālās attīstības pētījumi ar mirdametinību nav veikti.

Fototoksicitāte

Mirdametinība ietekme *in vitro* peļu fibroblastu fototoksicitātes testā pie ievērojami augstākām koncentrācijām nekā klīniskā iedarbība bija neviennozīmīga, un tas neuzkrājās žurku ādā vai acīs, kas liecina, ka pacientiem, kuri lieto mirdametinību, fototoksicitātes risks ir neliels.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E572)

Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)
Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Briljantzilais (E133)

Uzdrukas tinte

Kālija hidroksīds (E525)
Propilēnglikols (E1520)
Attīrīts ūdens
Šellaka (E904)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

42 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele, noslēgta ar bērniem neatveramu aizdari un alumīnija folijas indukcijas blīvējumu.

1 mg cietās kapsulas tiek piegādātas kastītē, kurā ir viena pudele ar 42 kapsulām.
2 mg cietās kapsulas tiek piegādātas kastītē, kurā ir viena pudele ar 42 vai 84 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 17. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur 1 mg mirdametiniba (*mirdametinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete.

Ovālas, baltas līdz gandrīz baltas disperģējamās tabletes (aptuveni 6 mm x 9 mm) ar iespaidumu “S” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ezmekly monoterapijā ir paredzēts simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanai pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma un pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ezmekly jāsāk ārstam, kuram ir pieredze ar NF1 saistītu audzēju diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Ezmekly ieteicamā deva ir 2 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) divas reizes dienā (aptuveni ik pēc 12 stundām) katra 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā. Maksimālā deva ir 4 mg divas reizes dienā (skatīt 1. tabulu).

Ezmekly ir pieejams arī cieto kapsulu zāļu formā. Disperģējamās tabletes ieteicams lietot pacientiem vecumā no 2 līdz <6 gadiem un pieaugušajiem, kuri nespēj norīt veselas kapsulas. Ieteicamā deva pacientiem, kuriem ĶVL ir mazāks par 0,40 m², nav noteikta.

1. tabula. Ieteicamā deva atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam

Ķermeņa virsmas laukums (ĶVL)	Ieteicamā deva
0,40-0,69 m ²	1 mg divas reizes dienā
0,70-1,04 m ²	2 mg divas reizes dienā
1,05-1,49 m ²	3 mg divas reizes dienā

$\geq 1,50 \text{ m}^2$	4 mg divas reizes dienā
-------------------------	-------------------------

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Ezmekly jāturpina līdz PN progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim.

Izlaista deva

Ja Ezmekly deva ir izlaista, papildu deva nav jālieto. Pacientam lietošana jāturpina ar nākamo plānoto devu.

Vemšana

Ja pēc Ezmekly lietošanas rodas vemšana, papildu deva nav jālieto. Pacientam lietošana jāturpina ar nākamo plānoto devu. Vemšanas epizodes jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām, tai skaitā ar pretvemšanas līdzekļiem.

Devas pielāgošana

Ņemot vērā drošumu un panesību konkrētam pacientam, var būt jāpārtrauc Ezmekly lietošana un/vai jāsamazina tā deva vai jāizbeidz Ezmekly lietošana uz visiem laikiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Informācija par ieteicamo devas samazināšanu ir sniegta 2. tabulā. Pacientiem, kuriem pēc viena devas samazinājuma ir Ezmekly nepanesība, ārstēšana ir jāizbeidz uz visiem laikiem.

2. tabula. Ieteikumi par devas samazināšanu

Ķermeņa virsmas laukums (ĶVL)	Samazināta deva	
	Rīts	Vakars
0,40-0,69 m ²	1 mg vienu reizi dienā	
0,70-1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05-1,49 m ²	2 mg	2 mg
$\geq 1,50 \text{ m}^2$	3 mg	3 mg

Pacientu ārstēšana atbilstoši šo zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām ir aprakstīta 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe ^a	Ieteikumi par Ezmekly devas pielāgošanu
Toksiska ietekme uz acīm (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
≤ 2. pakāpe	Turpināt ārstēšanu. Apsvērt oftalmoloģisku izmeklēšanu ik pēc 2-4 nedēļām līdz stāvoklis uzlabojas.
≥ 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Ja atlabšana notiek ≤ 14 dienu laikā, lietošana jāatsāk ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu). Ja atlabšana notiek > 14 dienu laikā, jāapsver zāļu lietošanas izbeigšana uz visiem laikiem.
Jebkādas pakāpes asimptomātiska tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (TPEA)	Turpināt ārstēšanu. Acu stāvoklis jānovērtē ik pēc 3 nedēļām, līdz novēršanai.
Simptomātiska TPEA	Pārtraukt ārstēšanu līdz novēršanai. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
Tīklenes vēnas oklūzija (TVO)	Izbeigt ārstēšanu uz visiem laikiem.
Samazināta kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
Asimptomātisks, absolūts KKIF samazinājums par mazāk nekā 20 %, un KKIF ir lielāka par normas apakšējo robežu	Turpināt ārstēšanu.
Asimptomātisks, absolūts KKIF samazinājums par 10 % vai vairāk no sākotnējās vērtības, un KKIF ir mazāka par normas apakšējo robežu.	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
KKIF absolūtais samazinājums par 20 % vai vairāk no sākotnējās vērtības.	Izbeigt ārstēšanu uz visiem laikiem.
Toksiska ietekme uz ādu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	
1. vai 2. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Turpināt ārstēšanu.
Nepanesams 2. vai 3. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
3. vai 4. pakāpes aknes veida dermatīts vai izsitumi, kas nav aknes veida	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	
Nepanesamas 2. vai 3. pakāpes reakcijas	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu).
4. pakāpes reakcijas	Pārtraukt ārstēšanu līdz stāvoklis uzlabojas. Atsākt lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 2. tabulu). Apsvērt zāļu lietošanas izbeigšanu uz visiem laikiem.

^a Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu kopīgie terminoloģijas kritēriji (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 5.0.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Klīniskie dati par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ezmekly nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no ≥ 15 līdz < 30 ml/min) un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis no $> \text{NAR}$ līdz $1,5 \times \text{NAR}$ vai kopējā bilirubīna līmenis $\leq \text{NAR}$ un ASAT līmenis $> \text{NAR}$), deva nav jāpielāgo. Ezmekly nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ezmekly drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ezmekly ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Disperģējamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ezmekly disperģējamās tabletes var norīt veselas vai ja veselu disperģējamo tablešu lietošana nav iespējama, tās var disperģēt ūdenī pirms iekšķīgas lietošanas ar dozēšanas trauciņu. Ezmekly suspensiju iekšķīgai lietošanai var ievadīt arī caur enterālās barošanas zondi. Norādījumus par iekšķīgi lietojamās suspensijas sagatavošanu un lietošanu skat. 6.6. apakšpunktā.

Ezmekly ir pieejams arī kapsulu zāļu formā. Disperģējamās tabletes ieteicams lietot pacientiem vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un pieaugušajiem, kuri nespēj norīt kapsulas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Toksiska ietekme uz acīm

Pacientiem jānorāda, ka ir jāziņo par visiem jauniem redzes traucējumiem. Pieaugušiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Ezmekly, bieži tika ziņots par TVO (tīklenes vēnas oklūziju) un TPEA (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, ar regulāriem starplaikiem ārstēšanas laikā un vienmēr, kad pacients ziņo par jaunām vai progresējošām redzes izmaiņām, piemēram, redzes miglošanos, ir nepieciešama visaptveroša oftalmoloģiska izmeklēšana. Acu nevēlamo blakusparādību gadījumā terapija ar mirdametinību ir jāpārtrauc un pēc tam, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, ir jāsamazina deva vai jāizbeidz ārstēšanu uz visiem laikiem. Ja tiek diagnosticēta TVO, ārstēšana ar mirdametinību ir jāizbeidz uz visiem laikiem. Ja tiek diagnosticēta simptomātiska TPEA, ārstēšana ar mirdametinību ir jāpārtrauc līdz novēršanai, un ārstēšana ir jāatsāk ar samazinātu devu. Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta TPEA bez samazināta redzes asuma, ārstēšanu var turpināt, taču līdz traucējumu izzušanai ik pēc 3 nedēļām ir jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF)

Pētījumā ReNeu asimptomātisks KKIF samazinājums par $\geq 10\%$ no sākotnējās vērtības radās 17 % pieaugušo pacientu un 27 % pediatriko pacientu. Klīniskajos pētījumos visi KKIF samazināšanās gadījumi pieaugušiem vai pediatrikiem pacientiem bija asimptomātiski (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir KKIF traucējumi vai izsviedes frakcija pirms terapijas sākuma ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR), nav pētīti. KKIF jānovērtē, veicot ehokardiogrāfiju pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējās vērtības, ik pēc 3 mēnešiem pirmā gada laikā un turpmāk atbilstoši klīniskām indikācijām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem izsviedes frakcijai ir jābūt lielākai par iestādē pieņemto NAR.

KKIF samazinājumu iespējams kontrolēt, uz laiku pārtraucot ārstēšanu, samazinot šo zāļu devu vai izbeidzot ārstēšanu uz visiem laikiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumā ReNeu tika ziņots par ādas nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā izsitumiem (aknes veida dermatītu un izsitumiem, kas nav aknes veida), sausu ādu, niezi, ekzēmu un matu izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientiem rodas kādas ādas reakcijas, viņiem ir jāsaņemas ar ārstu vai medmāsu. Atbalstoša aprūpe, piemēram, mitrinošu krēmu lietošana, jāsaņem, tiklīdz parādās pirmās pazīmes, kas liecina par toksisku ietekmi uz ādu. Ņemot vērā nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, ir jāpārtrauc ārstēšana ar mirdametinību, jāsamazina deva vai jāizbeidz ārstēšana uz visiem laikiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kancerogenitātes risks

Klīniskās iedarbības diapazonā nevar izslēgt iespējamu kancerogenitātes risku cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Mirdametinibs nav ieteicams sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Gan vīriešu dzimuma pacientiem, gan pacientēm (ar reproduktīvo potenciālu) jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra disperģējamā tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz mirdametiniba farmakokinētiku

In vitro pētījumi parādīja, ka mirdametinību metabolizē vairāki uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) un karboksilesterāzes (CES) enzīmi. Klīniskie pētījumi, kuros tiku vērtēta šo enzīmu spēcīga inducētāja un inhibitora ietekme, nav veikti, tādēļ jāievēro piesardzība, ja mirdametinību lieto vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās inducē vai inhibē šos enzīmus: probenecīdu, diklofenaku (UGT inhibitori), rifampicīnu (UGT inducētājs) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mirdametiniba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Mirdametiniba ietekme uz sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nav novērtēta, tādēļ sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, būtu ieteicams lietot papildu barjermetodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kuņģa skābes sekrēciju mazinošo līdzekļu ietekme uz mirdametinību

Nav paredzams, ka mirdametiniba kombinācija ar protonu sūkņa inhibitoriem, antacīdiem vai H_2 receptoru antagonistiem būs klīniski nozīmīga, jo mirdametiniba šķīšana nav atkarīga no pH. Ezmekly var lietot vienlaicīgi ar kuņģa pH ietekmējošiem līdzekļiem (t. i., H_2 receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem) bez nekādiem ierobežojumiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē, ka Ezmekly var nodarīt kaitējumu auglim un ka ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Ezmekly lietošanas laikā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu. Pacientēm un vīriešu dzimuma pacientiem (ar reproduktīvo potenciālu) jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un attiecīgi 6 un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Mirdametiniba ietekme uz sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nav novērtēta, tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot arī barjermetodi.

Grūtniecība

Dati par mirdametinību lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ezmekly nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Ja pacientei vai pacienta, kurš saņem Ezmekly, partnerei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mirdametinibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc ārstēšanas laikā ar Ezmekly barošana ar krūti ir jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Nemot vērā atrades dzīvniekiem, Ezmekly var ietekmēt vīriešu un sieviešu ar reproduktīvo potenciālu fertilitāti. Ietekmes uz tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskums dzīvniekiem nav zināms (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par mirdametiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ezmekly var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar mirdametinību ziņots par nogurumu un redzes miglošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušo NF1 pacientu vidū biežākās jebkādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija aknes veida dermatīts (83 %), caureja (55 %), slikta dūša (55 %), paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (47 %), muskuļu un kaulu sāpes (41 %), vemšana (37 %) un nogurums (36 %). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta >1 pieaugušam pacientam, bija aknes veida dermatīts, caureja, slikta dūša, izsitumi un vemšana. Saņemti ziņojumi par šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām: sāpes vēderā (3 %), muskuļu un kaulu sāpes (1,3 %) un tīklenes vēnas oklūzija (1,3 %).

Pediatrisko NF1 pacientu vidū biežākās jebkādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (59 %), caureja (53 %), aknes veida dermatīts (43 %), muskuļu un kaulu sāpes (41 %), sāpes vēderā (40 %), vemšana (40 %) un galvassāpes (36 %). Ziņots par šādu nopietnu nevēlamu blakusparādību: muskuļu un kaulu sāpes (1,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Mirdametiniba drošuma profils ir noteikts pēc 75 pieaugušo un 58 pediatriko pacientu apvienotās drošuma noteikšanas populācijas novērtēšanas, lietojot 2 mg/m² divas reizes dienā katrā 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā. Šo pacientu kopumu veidoja 114 pacienti (58 pieaugušie, 56 bērni) pētījumā ReNeu (pivotālā datu kopa) un 19 pacienti (17 pieaugušie, 2 bērni) pētījumā NF-106.

Pieaugušo grupā (N = 75) mirdametiniba terapijas kopējā ilguma mediāna bija 18,7 mēneši (diapazons: 0,4-45,6 mēneši).

Bērnu grupā (N = 58, tai skaitā 32 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz 11 gadiem) mirdametiniba terapijas kopējā ilguma mediāna bija 21,9 mēneši (diapazons: 1,6-40,1 mēneši).

4. tabulā ir norādītas tajā pašā populācijā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots drošuma vērtēšanas populācijā

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
Infekcijas un infestācijas	Paronīhija	Bieži (3 %)	-	Ļoti bieži (33 %)	-
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži (16 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (36 %)	Bieži (2 %)

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
Acu bojājumi	Redzes miglošanās	Bieži (9 %)	-	Bieži (7 %)	-
	Tīklenes vēnas oklūzija	Bieži (3 %)	Bieži (1 %)	-	-
	TPEA (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās)	Bieži (1 %)	-	-	-
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži (55 %)	-	Ļoti bieži (53 %)	Bieži (5 %)
	Slikta dūša	Ļoti bieži (55 %)	-	Ļoti bieži (29 %)	-
	Vemšana	Ļoti bieži (37 %)	-	Ļoti bieži (40 %)	-
	Sāpes vēderā ^a	Ļoti bieži (20 %)	Bieži (4 %)	Ļoti bieži (40 %)	Bieži (3 %)
	Aizcietējums	Ļoti bieži (19 %)	-	Ļoti bieži (10 %)	-
	Sausa mute	Bieži (7 %)	-	-	-
	Stomatīts ^b	Bieži (5 %)	-	Ļoti bieži (19 %)	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Aknes veida dermatīts	Ļoti bieži (83 %)	Bieži (7 %)	Ļoti bieži (43 %)	Bieži (2 %)
	Izsitumi ^c	Ļoti bieži (17 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (33 %)	Bieži (2 %)
	Sausa āda	Ļoti bieži (13 %)	-	Ļoti bieži (17 %)	-
	Alopēcija	Ļoti bieži (12 %)	-	Ļoti bieži (14 %)	-
	Nieze	Ļoti bieži (13 %)	-	Ļoti bieži (12 %)	-
	Ekzēma	Bieži (3 %)	-	Ļoti bieži (14 %)	-
	Matu krāsas izmaiņas	Bieži (1 %)	-	Ļoti bieži (12 %)	-
	Patoloģiska matu struktūra	Bieži (1 %)	-	Bieži (5 %)	-
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un kaulu sāpes ^d	Ļoti bieži (41 %)	Bieži (7 %)	Ļoti bieži (41 %)	Bieži (2 %)
Vispārēji traucējumi un	Nespēks	Ļoti bieži (36 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (12 %)	-

MedDRA OSK	MedDRA termins	Pieaugušo grupa (N=75)		Bērnu grupa (N=58)	
		Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums	Kopējais biežums (visas CTCAE pakāpes)	3. un smagākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska ^c	Ļoti bieži (12 %)	-	Bieži (5 %)	-
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs	Ļoti bieži (47 %)	Bieži (3 %)	Ļoti bieži (59 %)	Bieži (5 %)
	Paaugstināts ASAT līmenis	Ļoti bieži (16 %)	-	Bieži (9 %)	-
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Ļoti bieži (14 %)	-	Ļoti bieži (24 %)	-
	Samazināta izsviedes frakcija	Ļoti bieži (12 %)	-	Ļoti bieži (26 %)	Bieži (2 %)
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Bieži (8 %)	Bieži (1 %)	Ļoti bieži (30 %)	Ļoti bieži (11 %)
	Samazināts leukocītu skaits	Bieži (7 %)	-	Ļoti bieži (39 %)	-
	Paaugstināts ALAT līmenis	Bieži (7 %)	-	Ļoti bieži (21 %)	-

^a Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

^b Stomatīts ietver stomatītu, čūlas mutes dobumā, aftozu čūlu.

^c Izsitumi ietver izsitumus, makulopapulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, papulozus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, papulas, makulozus izsitumus, niezošus izsitumus.

^d Muskuļu un kaulu sāpes ietver muskuļu un kaulu sāpes, mialģiju, sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu un kaulu sāpes krūškurvī, kakla sāpes, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, artralģiju, kaulu sāpes.

^e Perifēra tūska ietver perifēru tūska, perifēru pietūkumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Toksiska ietekme uz acīm

Pētījumā ReNeu tīklenes vēnas oklūzija (TVO) tika novērota 3 % pieaugušo pacientu, tai skaitā 3. pakāpes TVO 1,7 % pacientu, kuras dēļ zāļu lietošana tika izbeigta uz visiem laikiem. Asimptomātiska 1. pakāpes tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (TPEA) radās 1,7 % pacientu un tika novērsta, nepielāgojot devu. Par redzes miglošanos tika ziņots 12 % pieaugušo pacientu. Laika mediāna līdz pirmās toksiskās ietekmes uz acīm sākumam pieaugušajiem bija 147 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 267 dienas. No šiem pieaugušajiem 38 % pacientu ziņoja par toksiskās ietekmes uz acīm izzušanu, bet 25 % pacientu ziņoja par notikumu novēršanu ar sekām.

Par redzes miglošanos ziņoja 7 % pediatriko pacientu. Laika mediāna līdz pirmās redzes miglošanās epizodes sākumam pediatrikiem pacientiem bija 161 diena. Laika mediāna līdz izzušanai bija 29 dienas. Visi pediatrikie pacienti ziņoja par redzes miglošanās epizožu izzušanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF)

Pētījumā ReNeu par asimptomātiski samazinātu KKIF tika ziņots 16 % pieaugušo. No šiem pacientiem tikai vienam KKIF bija < 50 %, kā dēļ zāļu lietošana tika izbeigta un pēc tam KKIF normalizējās. No pārējiem pieaugušiem pacientiem ar samazinātu KKIF pieciem zāļu lietošana tika uz laiku pārtraukta un vienam pacientam tika samazināta zāļu deva. Laika mediāna līdz pirmās samazinātas KKIF epizodes sākumam pieaugušajiem bija 70 dienas. KKIF samazinājums izzuda 89 % pieaugušo pacientu.

Pētījumā ReNeu par asimptomātiski samazinātu KKIF tika ziņots 27 % pediatriko pacientu. No šiem pacientiem vienam KKIF bija < 50 %, kas normalizējās, nepielāgojot devu. Vienam pacientam bija 3. pakāpei atbilstošs KKIF samazinājums, kas izzuda bez devas pielāgošanas, bet citam pacientam ar 2. pakāpei atbilstošu KKIF samazinājumu zāļu lietošana tika pārtraukta. Pārējiem 12 pacientiem KKIF samazinājums atbilda 2. pakāpei un, reaģējot uz šo samazinājumu, pētījuma terapija nevienā gadījumā netika mainīta. Laika mediāna līdz pirmās KKIF samazināšanās epizodes sākumam pediatrikiem pacientiem bija 132 dienas. KKIF samazinājums izzuda 67 % pediatriko pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumā ReNeu aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās 90 % pieaugušo pacientu. 3. pakāpes aknes veida dermatīts un citi izsitumi radās attiecīgi 9 % un 1,7 % pieaugušo pacientu. Izsitumu dēļ 10 % pieaugušo zāļu lietošana tika izbeigta un 10 % pieaugušo tika samazināta deva. Laika mediāna līdz pirmās izsitumu epizodes sākumam pieaugušiem pacientiem bija 9 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 115 dienas. No šiem pieaugušajiem pacientiem 33 (64 %) ziņoja par izsitumu izzušanu, 3 (6 %) ziņoja par novēršanu ar sekām un 8 (15 %) ziņoja, ka izsitumi pašlaik izzūd.

Pētījumā ReNeu aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās 70 % pediatriko pacientu. 3. pakāpes aknes veida dermatīts un izsitumi, kas nav aknes veida, radās attiecīgi 1,8 % un 1,8 % pacientu. Izsitumu dēļ 4 % pediatriko pacientu zāļu lietošana tika izbeigta un 4 % pediatriko pacientu tika samazināta deva. Aknes veida dermatīts biežāk radās 12-17 gadus veciem pacientiem, bet citi izsitumi biežāk radās 2-11 gadus veciem pacientiem. Laika mediāna līdz pirmās izsitumu epizodes sākumam pediatrikiem pacientiem bija 15 dienas. Laika mediāna līdz izzušanai bija 155 dienas. No šiem pediatrikajiem pacientiem 27 (69 %) ziņoja par izsitumu izzušanu un 3 (8 %) ziņoja, ka viņiem izsitumi pašlaik izzūd (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Muskuļu un kaulu sāpes

Pētījumā ReNeu par muskuļu un kaulu sāpēm (tai skaitā muskuļu un kaulu sāpēm, mialģiju, sāpēm ekstremitātē, muguras sāpēm, muskuļu un kaulu sāpēm krūškurvī, kakla sāpēm, ar sirdi nesaistītām sāpēm krūškurvī, artralģiju un kaulu sāpēm) tika ziņots 41 % pieaugušo un 41 % pediatriko pacientu. Vienlaicīgi muskuļu un kaulu sāpju ārstēšanai tika lietotas tādas zāles kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, neopioīdu grupas pretsāpju līdzekļi un glikokortikosteroīdi. Muskuļu un kaulu sāpes ir jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Paaugstināts ASAT un ALAT līmenis

Pētījumā ReNeu laboratoriska ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērotas 9 % pieaugušo un 21 % pediatriko pacientu. Laboratoriski paaugstināts ASAT līmenis tika novērots 18 % pieaugušo un 9 % pediatriko pacientu. Visi gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, par 3. pakāpei atbilstošām novirzēm netika ziņots. ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ nevienā gadījumā zāļu lietošana netika izbeigta, netika samazināta zāļu deva un zāļu lietošana netika pārtraukta. ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās ir jākontrolē un jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā stingri jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi un nepieciešamības gadījumā jāveic atbalstoša ārstēšana ar piemērotu kontroli. Ārstējot pārdozēšanu, dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitori, ATĶ kods: L01EE05

Darbības mehānisms

Mirdametinibs ir mitogēna aktivēto proteīnkināžu 1 un 2 (MEK 1/2) selektīvs, nekonkurējošs inhibitors. Mirdametinibs bloķē MEK aktivitāti un žurku sarkomas (*rat sarcoma*; RAS)-strauji progresējošās fibrosarkomas (*rapidly accelerated fibrosarcoma*; RAF)-MEK kaskādi. Līdz ar to MEK inhibīcija bloķē tādu audzēja šūnu proliferāciju un dzīvotspēju, kurās ir aktivizēts RAF-MEK-ekstracelulārās radniecīgās kināzes (ERK) ceļš.

Klīniskā efektivitāte

Mirdametiniba efektivitāte tika vērtēta 114 pacientiem pētījumā ReNeu, kas bija daudzcentru, atklāts, vienas grupas 2. fāzes pētījums ≥ 2 gadus veciem pacientiem ar simptomātisku neoperējamu NF1-PN un nozīmīgām klīniskām izpausmēm. Neoperējama PN bija definēta kā PN, kuru nav iespējams ķirurģiski pilnībā izoperēt, neradot būtisku traucējumu risku, jo tā skar dzīvībai svarīgas struktūras vai atrodas to tiešā tuvumā, ir invazīva vai bagāta ar asinsvadiem. Pacienti saņēma Ezmekly 2 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā katra 28 dienu cikla pirmās 21 dienas laikā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ezmekly saņēma pavisam 58 pieauguši pacienti. Vecuma mediāna bija 34,5 gadi (diapazons no 18 līdz 69 gadiem), 85 % bija baltās rases pārstāvji, 64 % bija sievietes un 3,4 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem. Aptuveni pusei pacientu (53 %) iekļaušanas brīdī pētījumā bija progresējoša PN, 48 % bija audzējs galvā un kaklā un 69 % iepriekš bija veikta operācija. Visiem pacientiem bija nozīmīgi veselības traucējumi. Biežāk ziņotie veselības traucējumi bija sāpes (90 %), izkropļojumi vai būtiska deformācija (52 %) un motoriska disfunkcija (40 %).

Ezmekly saņēma pavisam 56 pediatriiski pacienti. 57 % bija vecumā no 2 līdz 11 gadiem un 43 % bija vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Vecuma mediāna bija 10,0 gadi (diapazons no 2 līdz 17 gadiem), 66 % bija baltās rases pārstāvji, un 54 % bija sievietes. Pusei dalībnieku (50 %) audzējs bija galvā un kaklā, lielākajai daļai dalībnieku iekļaušanas brīdī pētījumā bija progresējoša PN (63 %) un 36 % iepriekš bija veikta operācija. Lielākajai daļai pacientu (96 %) bija nozīmīgas slimības. Biežāk ziņotie veselības traucējumi bija sāpes (70 %), izkropļojumi vai būtiska deformācija (50 %) un motoriska disfunkcija (27 %).

Primārā efektivitātes mērķa kritērija rādītājs bija apstiprināta objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*; ORR), kas definēta kā tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem ir pilnīga atbildes reakcija (mērķa PN izzušana) vai apstiprināta daļēja atbildes reakcija (PN tilpuma samazināšanās par ≥ 20 %, kas apstiprināta, veicot secīgus audzēja novērtējumus aptuveni ik pēc četriem cikliem 2-6 mēnešu laikā 24 ciklu terapijas fāzē). Audzēja atbildes reakcijas statuss tika vērtēts, veicot maskētu neatkarīgu centralizētu izvērtējumu (*blinded independent central review*; BICR) aptuveni ik pēc četriem cikliem ar volumetriskās magnētiskās rezonanses attēlu (MRA) analīzi. Objektīvās atbildes

reakcijas rādītājs tika vērtēts atbilstoši Neurofibromatozes un švannomatozes atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*; REiNS) kritērijiem, veicot divus secīgus daļējas atbildes reakcijas vai pilnīgas atbildes reakcijas novērtējumus saskaņā ar BIRC 26 mēnešu laikā 24 ciklu terapijas fāzē.

Sekundārais efektivitātes mērķis bija noteikt atbildes reakcijas ilgumu pacientiem, kuriem ir sasniegta apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 5. tabulā. Laika mediāna līdz atbildes reakcijas sākumam bija 7,8 mēneši (diapazons: 4,0-19,0 mēneši) pieaugušo kohortā un 7,9 mēneši (diapazons: 4,1-18,8 mēneši) bērnu kohortā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta nevienā kohortā.

5. tabula. Pētījuma ReNeu efektivitātes rezultāti

	Pieaugušie (N=58)	Bērni (N=56)
Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar REiNS un BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % TI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Apstiprināta pilnīga atbildes reakcija, n (%)	0	0
Apstiprināta daļēja atbildes reakcija, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Atbildes reakcijas ilgums		
<i>DoR</i> ≥ 12 mēneši ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
<i>DoR</i> ≥ 24 mēneši ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Saīsinājumi: TI - ticamības intervāls; BICR - maskēta neatkarīga centralizēta izvērtēšana (*blinded independent central review*); REiNS - Neurofibromatozes un švannomatozes atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) kritēriji; *DoR* - atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*)

^a Apstiprināta objektīva atbildes reakcija bija definēta kā divi secīgi daļējas atbildes reakcijas vai pilnīgas atbildes reakcijas BICR vērtējumi 2-6 mēnešu laikā 24 ciklu ārstēšanas fāzē.

^b Pacienti, kuriem nebija MRI novērtējuma pēc pētījuma sākuma vai nebija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^c Noteikts, izmantojot *Clopper-Pearson* pieeju.

^d Atbildes reakcijas ilgums (datu apkopošanas noslēgums 2024. gada jūnijā) tika vērtēts, izmantojot *Kaplan-Meier* pieeju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra (*European Medicines Agency*; EMA) vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mirdametiniba farmakokinētika tika pētīta veselām pētāmām personām, pacientiem ar NF1-PN un pacientiem ar progresējošu vēzi.

Uzsūkšanās

Pēc vairāku 2 mg/m² devu iekšķīgas lietošanas divas reizes dienā, ģeometriski vidējā [ģeometriskais % variāciju koeficients (CV)] C_{max} un AUC_{last} pieaugušiem dalībniekiem ar NF1-PN bija attiecīgi 188 (52 %) ng/ml un 431 (43 %) ng × h/ml. Pēc iekšķīgas lietošanas mirdametinibs maksimālo līdzsvara koncentrāciju plazmā sasniedza (T_{max}) aptuveni vienu stundu pēc zāļu lietošanas.

Uztura ietekme

Veselām pieaugušām pētāmām personām, lietojot vienreizēju mirdametiniba 20 mg devu vienlaicīgi ar treknu, kalorijām bagātu maltīti, C_{max}, bija par 43 % zemāka, bet laukums zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) būtiski nemainījās ((AUC_{inf} samazinājās par 7 %). Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija par aptuveni 3 stundām ilgāks. Ietekme uz C_{max} netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo nav vērojama ietekme uz iedarbību.

Izkliede

Pēc vienreizējas 4 mg [¹⁴C]mirdametiniba devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām mirdametiniba vidējais šķietamais izkļedes tilpums bija 255 l. Cilvēka organismā ar plazmas proteīniem saistījās >99 % vielas. Mirdametinibs galvenokārt saistās ar cilvēka seruma albumīnu (>99 %). Ar α1 skābo glikoproteīnu (ASG) saistījās 17,2-54,3 % vielas. Attiecība starp mirdametiniba koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,61.

Biotransformācija

Mirdametinibs tiek lielā mērā metabolizēts uridīna difosfāta glikuronosiltransferāzes (UGT) un karboksiesterāzes (CES) enzīmu nodrošinātas glikuronidācijas un oksidācijas veidā, kā rezultātā rodas attiecīgi M22 (sekundārais O-glukuronīda metabolīts) un M15 (karboksilskābes metabolīts). Mazāk nekā 10 % izdalās neizmainītā veidā.

Mijiedarbība

Mirdametiniba ietekme uz CYP450 enzīmiem

In vitro mirdametinibs nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 inducētājs. *In vitro* mirdametinibs ir CYP3A4 inducētājs, taču ir neliela CYP3A4 indukcijas iespējamība klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Mirdametiniba ietekme uz UDF glikuronoziltransferāzi (UGT)

In vitro mirdametinibs nav UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 un UGT2B15 izoformu inhibitori klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Mirdametiniba ietekme uz zāļu transportproteīniem

In vitro pētījumi liecina, ka mirdametinibs un tā galvenais metabolīts neinhibē krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP), P-glikoproteīnu (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 un MATE2K transportproteīnus.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, mirdametinibs ir BCRP un P-gp transportproteīnu substrāts, un tā galvenais metabolīts ir BCRP substrāts, taču maz ticams, ka to ietekme būs klīniski nozīmīga.

Eliminācija

Veselām pieaugušām pētāmām personām pēc vienreizējas radioloģiski iezīmēta mirdametiniba 4 mg devas lietošanas 68 % devas tika konstatēti urīnā (0,7 % neizmainītā veidā), bet 27 % tika konstatēti izkārnījumos (8,7 % neizmainītā veidā urīnā un izkārnījumos). Vidējais terminālais pusperiods ir 28 stundas. Šķietamais sistēmiskais klīrenss (CL/F) ir 6,34 l/h.

Linearitāte

Mirdametiniba iedarbība, vērtējot pēc $C_{\max}$ un AUC_{τ} , diapazonā no 1 mg vienu reizi dienā/divas reizes dienā līdz 30 mg divas reizes dienā kopumā palielinājās proporcionāli devai. Lineāro saistību starp devu un iedarbību apliecināja populācijas farmakokinētikas analīzes devas diapazonā no 1 mg līdz 20 mg mirdametiniba divas reizes dienā. Vidējā uzkrāšanās attiecība bija 1,1-1,9, ja deva bija 1-30 mg.

Līdzsvara stāvokļa koncentrācija pacientiem ar NF1-PN tiek sasniegta vidēji aptuveni 6 dienas pēc atkārtotas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums (2-86 gadi), dzimums un rase (72 % baltādainie, 11 % melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi un 12 % aziāti) būtiski neietekmē mirdametiniba farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) nav pieejami.

Mirdametiniba klīniskajos pētījumos piedalījās pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss liecināja par viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (vērtējot pēc kreatinīna klīrensa) neietekmē mirdametiniba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzes pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem neliecina par nozīmīgu ietekmi uz iedarbību.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskais profils bērniem ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecināja par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitāte/kancerogēnēze

Baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā vai *in vitro* cilvēku limfocītu hromosomu aberāciju testā mirdametinibs nebija genotoksisks, bet tā rezultāti *in vivo* mikrokodoliņu pētījumā un *in vivo* hromosomu aberāciju pētījumā žurkām bija neviennozīmīgi. Klīniskās iedarbības diapazonā nevar izslēgt genotoksicitātes risku cilvēkiem.

Mirdametinibs nebija kancerogēns transgēniskām pelēm, lietojot devā 5 mg/kg dienā (kas 3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam). Tā kā pie klīniskās iedarbības līmeņa genotoksicitātes risku cilvēkiem nebija iespējams izslēgt un 2 gadu kancerogenitātes pētījums žurkām ir veikts pie iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par klīnisko iedarbību, nav iespējams izslēgt kancerogenitātes risku.

Atkārtotu devu toksicitāte

Perorālu, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas žurkām un suņiem veikti līdz 3 mēnešiem ilgi, MEK inhibīcijas izraisīta primārā toksicitāte tika novērota ādā un kuņģa-zarnu traktā, lietojot devas, kas nodrošina mazāku iedarbību salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkam. Trīs mēnešu mirdametiniba

pētījumā žurkām, lietojot devas, kas nodrošina iedarbību, kas ir aptuveni līdzvērtīga iedarbībai cilvēkam, žurkām tika konstatēta augšstilba kaulu epifizeālo augšanas plātnīšu displāzija, garo kaulu smadzeņu metafizeāla hipocelularitāte un garo kaulu trabekulu metafizeāla sabiezēšana. Žurku tēviņi bija jutīgāki pret šo ietekmi. Citām sugām (suņiem, mērkaķiem un pelēm) šāda ietekme uz kauliem netika novērota. Epifizeālo augšanas plātnīšu displāzijas atgriezeniskums netika novērtēts. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot devas, kas izraisa mazāku iedarbību par iedarbību cilvēka organismā, tika novērota sistēmiska mineralizācija un izmaiņas acīs (radzenes apduļķojums un atrofija vai radzenes epitēlija biezuma samazināšanās).

Pie iedarbības līmeņa, kas ir līdzīgs klīniskajai iedarbībai, tika novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (žurkām) un hepatocelulārās nekrozes (žurkām, pelēm un suņiem) biežuma palielināšanās. Divu nedēļu pētījumā ar makaka sugas mērkaķiem, pie iedarbības līmeņa, kas >2,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, tika novērota toksiska ietekme uz žultspūsli.

Trīs mēnešu pētījumā suņiem pie iedarbības līmeņa, kas aptuveni 1,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, tika novērota ietekme uz CNS; šī ietekme suņiem, tai skaitā līdzsvara traucējumi un trīce, bija atgriezeniska, un mikroskopiska korelācija netika konstatēta.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm mirdametinibs, lietojot devā līdz 1,0 mg/kg dienā (kas atbilstoši AUC aptuveni atbilst iedarbībai cilvēkam, lietojot ieteikto devu) abu dzimumu dzīvniekiem neietekmēja pārošanās efektivitāti vai fertilitāti. Trīs mēnešu atkārtotas devas toksikoloģijas pētījumā žurkām mirdametinibs izraisīja olnīcu orgānu masas samazināšanos un folikulāro cistu skaita palielināšanos, kas bija saistīta ar dzelteno ķermeņu skaita samazināšanos, lietojot devas $\geq 0,3$ mg/kg dienā (0,5 reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku), kā arī sēklinieku hipocelularitāti un sēklinieku piedēkļu masas samazināšanos, lietojot 1 mg/kg dienā (2,1 reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība uz cilvēku).

Sākotnējos embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiem, lietojot mirdametinību iekšķīgi, tika konstatēti augļa zaudēšanas gadījumi pēc implantācijas (agrīna un vēlīna rezorbcija) un augļa ķermeņa masas samazināšanās pie iedarbības, kas bija mazāka par ieteicamās devas izraisīto iedarbību uz cilvēku. Sākotnējā pētījumā ar žurkām vienam auglim tika konstatētas ekstremitāšu anomālijas, lietojot devas, kas 3,6 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu. Specifiski embriofetālās attīstības un pre- un postnatālās attīstības pētījumi ar mirdametinību nav veikti.

Fototoksicitāte

Mirdametinība ietekme *in vitro* peļu fibroblastu fototoksicitātes testā pie ievērojami augstākām koncentrācijām nekā klīniskā iedarbība bija neviennozīmīga, un tas neuzkrājās žurku ādā vai acīs, kas liecina, ka pacientiem, kuri lieto mirdametinību, fototoksicitātes risks ir neliels.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Sukraloze (E955)
Magnija stearāts (E572)

Vīnogu aromātviela

Izžāvēts glikozes šķīdums
Dabiska aromātviela
Modificēta kukurūzas ciete (E1422)

Triacetīns (E1518)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Sešas stundas pēc tabletes(-šu) disperģēšanas ūdenī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele, noslēgta ar bērniem neatveramu aizdari un alumīnija folijas indukcijas blīvējumu. Pudelēs ir kokvilnas savijums.

Vienā kastītē ir viena pudele ar 42 vai 84 disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošana

Ja zāles tiek lietotas iekšķīgi lietojamās suspensijas veidā, pacienti jāinformē, ka noteiktais skaits disperģējamo tablešu pilnībā jādisperģē dozēšanas trauciņā nelielā dzeramā ūdens daudzumā (apmēram 5–10 ml). Šķidrums viegli jāsamaisa, līdz tajā vairs nav gabaliņu, un jālieto iekšķīgi. Šķidrumu var ievilkt arī perorālajā šļircē un ievadīt pacientam.

Iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošana ar dozēšanas trauciņu

Pēc tam, kad suspensija no dozēšanas trauciņa vai perorālās šļirces ir norīta, dozēšanas trauciņš (vai šļirce) jāizskalo ar nelielu dzeramā ūdens daudzumu (apmēram 5-10 ml) un jāizdzer, lai nodrošinātu visas devas uzņemšanu. Devas sagatavošanai drīkst izmantot tikai ūdeni.

Iekšķīgi lietojamās suspensijas ievadīšana caur enterālo barošanas zondi

Ja zāles tiek ievadītas caur enterālo barošanas zondi, veselības aprūpes speciālistam jāizvēlas atbilstoša tirdzniecībā pieejama kuņģa vai nazogastrālā zonde (8. vai lielāka izmēra zonde). Pierādīts, ka no polivinilhlorīda (PVH) un poliuretāna (PU) izgatavotās enterālās barošanas zondes ir saderīgas ar iekšķīgi lietojamo suspensiju. Iekšķīgi lietojamā suspensija jāievelk šļircē pēc disperģēšanas 5-10 ml ūdens, kā aprakstīts iepriekš, un jāievada enterālajā barošanas zondē, šļirci novietojot horizontāli. Pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas ievadīšanas ievelciet šļircē vēl 5-10 ml ūdens un izstumiet to caur barošanas zondi, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadītas visas atlikušās zāles.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 17. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu mirdametiniba efektivitāti un drošumu simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanā pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma un pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1), RAĪ ir jāiesniedz pētījuma MEK-NF-201 atjaunināta analīze pēc datu apkopošanas noslēguma 2028. gada 22. decembrī, kad nodrošinās papildu 5 gadu novērošanas datus.	2029. gada jūnijs
Neintervenču pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai apstiprinātu mirdametiniba ilgtermiņa drošumu simptomātisku, neoperējamu pinumveida neurofibromu (PN) ārstēšanā pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma un pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa neurofibromatozi (NF1), RAĪ ir jāveic pētījums pacientiem ar NF1, kuriem ir nozīmēta vismaz viena mirdametiniba deva un kuri mirdametiniba lietošanas sākumā ir vismaz 2 gadus veci, un jāiesniedz šī pētījuma rezultāti.	2033. gada augusts

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**1 MG KAPSULAS, ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1 mg mirdametiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula
42 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nelauziet, nesaspiediet un nesakodiet kapsulas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ezmeckly 1 mg kapsula

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

1 MG KAPSULAS, PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezmekly 1 mg kapsulas
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 1 mg mirdametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kapsulas
42 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nelauziet, nesaspiediet un nesakodiet kapsulas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SpringWorks Therapeutics

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**2 MG KAPSULAS, ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 2 mg mirdametiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula
42 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nelauziet, nesaspiediet un nesakodiet kapsulas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/004 42 cietās kapsulas
EU/1/25/1950/005 84 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ezmekly 2 mg kapsula

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

2 MG KAPSULAS, PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezmekly 2 mg kapsulas
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 2 mg mirdametiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kapsulas
42 kapsulas
84 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nelauziet, nesaspiediet un nesakodiet kapsulas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SpringWorks Therapeutics

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/004 42 kapsulas

EU/1/25/1950/005 84 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**1 MG DISPERĢĒJAMĀS TABLETES, ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur 1 mg mirdametiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Disperģējamā tablete
42 disperģējamās tabletes
84 disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselas vai disperģēt ūdenī.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/001 42 disperģējamās tabletes
EU/1/25/1950/002 84 disperģējamās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**1 MG DISPERĢĒJAMĀS TABLETES, PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes
mirdametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur 1 mg mirdametiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Disperģējamā tablete
42 disperģējamās tabletes
84 disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselas vai disperģēt ūdenī.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SpringWorks Therapeutics

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1950/001 42 disperģejamās tabletes

EU/1/25/1950/002 84 disperģejamās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas

mirdametinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas (vai došanas bērnam) uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ezmekly un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Ezmekly lietošanas
3. Kā lietot Ezmekly
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ezmekly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ezmekly un kādam nolūkam to lieto

Ezmekly satur aktīvo vielu mirdametinibu un ir mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitors.

Ezmekly lieto pinumveida neirofibromu ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ir par 1. tipa neirofibromatozi (NF1) saukta ģenētiska slimība.

Cilvēkiem ar NF1 ir mutācija (izmaiņas) gēnā, kas kodē olbaltumvielu neirofibromīnu. Tā rezultātā šī olbaltumviela izzūd un uz ķermeņa nerviem var augt audzēji. Ezmekly darbojas, bloķējot noteiktas šo audzēju šūnu augšanā iesaistītas olbaltumvielas, kā rezultātā tiek sagaidīta šo audzēju samazināšanās..

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Ezmekly darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums nozīmētas, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Ezmekly lietošanas

Nelietojiet Ezmekly šādos gadījumos:

- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir alerģija pret mirdametinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Ezmekly lietošanas vai ja Jums (vai Jūsu bērnam) Ezmekly lietošanas laikā rodas kaut kas no turpmāk minētā. Ārsts var nolemt samazināt Jūsu lietoto devu, uz laiku pārtraukt vai izbeigt šo zāļu lietošanu uz visiem laikiem.

- **Acu bojājumi**
Ezmekly var izraisīt acu bojājumus, kas var radīt aklumu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ārstam (acu ārstam) būs jāpārbauda Jūsu (Jūsu bērna) redze pirms ārstēšanas un regulāri ārstēšanas laikā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā rodas redzes miglošanās vai kādas citas redzes izmaiņas.
- **Sirdsdarbības traucējumi**
Ezmekly var samazināt sirds pārsūknēto asiņu daudzumu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ezmekly klīniskajos pētījumos, lietojot ieteicamo devu, šīs zāles neizraisīja nekādus simptomus, taču tās var Jums izraisīt nogurumu. Pastāstiet ārstam, ja jūtaties noguris. Pirms ārstēšanas ar Ezmekly un tās laikā Jūsu ārsts pārbaudīs, cik labi darbojas Jūsu sirds.
- **Ādas izsitumi**
Ādas izsitumi, lietojot Ezmekly, rodas ļoti bieži un var būt arī smagi. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas ādas izsitumi, kas var būt mezglveida vai līdzīgi pinnēm (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ārsts Jums var sniegt norādījumus par ādas izsitumu novēršanu, tai skaitā ārstēšanu (piemēram, ar krēmu).
- **Grūtniecība**
Ezmekly nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja Jums vai Jūsu partnerei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu. Skatīt turpmāk sadaļu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte".

Bērni līdz 2 gadu vecumam

Nedodiet Ezmekly bērniem līdz 2 gadu vecumam. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Ezmekly

Ezmekly lietošanas laikā pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ezmekly nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tas var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums var lūgt veikt grūtniecības testu pirms terapijas uzsākšanas.

Jums vai Jūsu partnerei nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvs kontracepcijas (pretapaugļošanās) līdzeklis. Skatīt turpmāk "Kontracepcija - informācija sievietēm un vīriešiem".

Ja Jums vai Jūsu partnerei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcija. Ja esat vīrietis, kura partnerei var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Nav zināms, vai Ezmekly samazina hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat vai Jūsu partnere lieto hormonālo kontracepciju, jo ārsts var ieteikt izmantot otru pretapaugļošanās līdzekļu veidu (piemēram, prezervatīvus).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Ezmekly izdalās mātes pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Nebarojiet ar krūti, ja lietojat Ezmekly, un vienu nedēļu pēc Ezmekly pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte (spēja radīt bērnus)

Ezmekly var pasliktināt vīriešu un sieviešu fertilitāti. Pirms zāļu lietošanas uzsākšanas Jums par to jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ezmekly var izraisīt blakusparādības, tai skaitā nespēku (noguruma sajūtu vai vājumu) un redzes miglošanos (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai ja Jums ir redzes traucējumi (piemēram, redzes miglošanās).

Ezmekly satur nātriju

Katra kapsula satur mazāk par 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās /vārāmās sāls sastāvdaļa), - būtībā tā ir "nātriju nesaturoša".

3. Kā lietot Ezmekly

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ārsts aprēķinās Jums (vai Jūsu bērnam) nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu (vai Jūsu bērna) augumu un ķermeņa masu. Maksimālā ieteicamā deva ir 8 mg dienā (4 mg ik pēc 12 stundām). Ārsts Jums norādīs, cik Ezmekly kapsulas Jums ir jālieto.

Kā lietot

- Lietojiet Ezmekly iekšķīgi divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Jums šīs zāles jālieto katru dienu 21 dienu pēc kārtas, un tad to lietošana uz 7 dienām jāpārtrauc. Katru 28 dienu periodu sauc par terapijas ciklu.
- Lietojiet Ezmekly neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas nedrīkst sakost, pārlauzt vai atvērt.
- Jūs varat turpināt šo zāļu lietošanu ārstēšanas ciklos, līdz slimība progresē vai blakusparādības kļūst nepieņemamas. Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var nolemt samazināt Jūsu lietoto devu, pārtraukt zāļu lietošanu uz laiku vai izbeigt to uz visiem laikiem (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ezmekly ir pieejams arī disperģējamo tablešu zāļu formā. Ārsts noteiks Jums piemērotāko zāļu formu.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) pēc Ezmekly lietošanas ir vemšana

Ja Jums kādā brīdī pēc Ezmekly lietošanas ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

Ja Jūs lietojat (vai Jūsu bērns lieto) vairāk Ezmekly nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Ezmekly nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat (vai Jūsu bērns ir) aizmirsis lietot Ezmekly

Ja esat aizmirsis lietot Ezmekly devu, izlaidiet aizmirsto devu un pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam

Ja pārtraucat (vai Jūsu bērns pārtrauc) lietot Ezmekly

Nepārtrauciet Ezmekly lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts, jo tas var pasliktināt Jūsu stāvokli.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, sazinieties ar ārstu. Ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Ezmekly līdz simptomi mazinās un/vai var samazināt Jūsu saņemto devu (skatīt 3. punktu "Kā lietot").

Nopietnas blakusparādības

Acu bojājumi (bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ezmekly pieaugušajiem un bērniem var izraisīt acu bojājumus. Daži no šiem acu bojājumiem var izraisīt acs drenējošās vēnas nosprostojumu (tīklenes vēnas oklūziju vai dažādu acs slāņu atslāņošanos (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos)). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ir redzes miglošanās vai kādas citas redzes izmaiņas. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt šo zāļu lietošanu vai arī nosūtīt Jūs pie speciālista, ja Jums rodas tādi simptomi kā:

- redzes miglošanās;
- citas redzes izmaiņas (piemēram, redzes pasliktināšanās, krāsaini punkti redzes laukā).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Pieaugušie

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ādas izsitumi ar plakanu izmainītas krāsas laukumu vai paceltiem pinnēm līdzīgiem mezgliņiem (aknes veida dermatīts);
- caureja;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes - enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis asinīs;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes muskuļos vai kaulos;
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums (nespēks);
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- galvassāpes;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, konstatējams asins analīzēs;
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- samazināts sirds izsūkņēto asiņu daudzums (samazināta kambaru izsviedes frakcija);
- sausa āda;
- nieze;
- matu izkrišana vai biezuma samazināšanās (alopēcija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pazemināts neitrofilo leukocītu un leukocītu (balto asinsķermenīšu, kas palīdz apkarot infekcijas) līmenis asinīs;
- čūliņas mutes dobumā (stomatīts);
- sausa mute;
- infekcija ap nagiem (paronīhija);
- sausi vai niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- matu krāsas izmaiņas;
- matu struktūras izmaiņas.

Bērni

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts kreatīnfosfokināzes - enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis asinīs;
- caureja;
- ādas izsitumi ar plakanu izmainītas krāsas laukumu vai paceltiem pinnēm līdzīgiem mezgliņiem (aknes veida dermatīts);
- sāpes muskuļos vai kaulos;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- samazināts sirds izsūkņēto asiņu daudzums (samazināta izsviedes frakcija);
- galvassāpes;
- izsitumi;
- infekcija ap nagiem (paronīhija);
- pazemināts neitrofilo leukocītu un leukocītu (balto asinsķermenīšu, kas palīdz apkarot infekcijas) līmenis asinīs;
- čūliņas mutes dobumā (stomatīts);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, konstatējams asins analīzēs;
- sausa āda;
- matu izkrišana vai biezuma samazināšanās (alopēcija);
- sausi vai niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- nieze;
- matu krāsas izmaiņas;
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums (nespēks);
- aizcietējums.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- matu struktūras izmaiņas.
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ezmekly

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ezmekly satur

Aktīvā viela ir mirdametinibs.

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 1 mg mirdametiniba.

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 2 mg mirdametiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468) (skatīt 2. punktu "Ezmekly satur nātriju")

Magnija stearāts (E572)

Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Briljantzilais (E133)

Uzdrukas tinte

Kālija hidroksīds (E525)

Propilēnglikols (E1520)

Attīrīts ūdens

Šellaka (E904)

Titāna dioksīds (E171)

Ezmekly ārējais izskats un iepakojuma saturs

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas (kapsulas)

Kapsula, kurai ir gaiši zaļš necaurspīdīgs korpus un vāciņš ar baltas tintes uzdruku "MIR 1 mg".

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas (kapsulas)

Kapsula, kurai ir balts necaurspīdīgs korpus un zilganzaļš necaurspīdīgs vāciņš ar baltas tintes uzdruku "MIR 2 mg".

Ezmekly ir iepakots plastmasas pudelēs, kas ir noslēgtas ar bērniem neatveramu aizdari un alumīnija folijas indukcijas blīvējumu.

Ezmekly 1 mg cietās kapsulas tiek piegādātas kastītē, kurā ir viena pudele ar 42 kapsulām.

Ezmekly 2 mg cietās kapsulas tiek piegādātas kastītē, kurā ir viena pudele ar 42 vai 84 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place

Dublin 2, D02 P283

Īrija

Tālr.: +49 800 428 3289

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

<----->

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ezmekly 1 mg dipergējamās tabletes *mirdametinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas (vai došanas bērnam) uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums (vai Jūsu bērnam). Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ezmekly un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Ezmekly lietošanas
3. Kā lietot Ezmekly
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ezmekly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ezmekly un kādam nolūkam to lieto

Ezmekly satur aktīvo vielu mirdametinibu un ir mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitors.

Ezmekly lieto pinumveida neirofibromu ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ir par 1. tipa neirofibromatozi (NF1) saukta ģenētiska slimība.

Cilvēkiem ar NF1 ir mutācija (izmaiņas) gēnā, kas kodē olbaltumvielu neirofibromīnu. Tā rezultātā šī olbaltumviela izzūd un uz ķermeņa nerviem var augt audzēji.

Ezmekly darbojas, bloķējot noteiktas šo audzēju šūnu augšanā iesaistītas olbaltumvielas, kā rezultātā tiek sagaidīta šo audzēju samazināšanās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Ezmekly darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums nozīmētas, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Ezmekly lietošanas

Nelietojiet Ezmekly šādos gadījumos:

ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir alerģija pret mirdametinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Ezmekly lietošanas vai ja Jums (vai Jūsu bērnam) Ezmekly lietošanas laikā rodas kaut kas no turpmāk minētā. Ārsts var nolemt samazināt devu, uz laiku pārtraukt vai izbeigt šo zāļu lietošanu uz visiem laikiem.

Acu bojājumi

Ezmekly var izraisīt acu bojājumus, kas var radīt aklumu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ārstam (acu ārstam) būs jāpārbauda Jūsu (Jūsu bērna) redze pirms ārstēšanas un regulāri ārstēšanas laikā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā rodas redzes miglošanās vai kādas citas redzes izmaiņas.

Sirdsdarbības traucējumi

Ezmekly var samazināt sirds pārsūknēto asiņu daudzumu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ezmekly klīniskajos pētījumos, lietojot ieteicamo devu, šīs zāles neizraisīja nekādus simptomus, taču tās var Jums izraisīt nogurumu. Pastāstiet ārstam, ja jūtaties noguris. Pirms ārstēšanas ar Ezmekly un tās laikā Jūsu ārsts pārbaudīs, cik labi darbojas Jūsu sirds.

Ādas izsitumi

Ādas izsitumi, lietojot Ezmekly, rodas ļoti bieži un var būt arī smagi. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas ādas izsitumi, kas var būt mezglveida vai līdzīgi pinnēm (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ārsts Jums var sniegt norādījumus par ādas izsitumu novēršanu, tai skaitā ārstēšanu (piemēram, ar krēmu).

Grūtniecība

Ezmekly nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja Jums vai Jūsu partnerei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu. Skatīt turpmāk sadaļu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte".

Bērni līdz 2 gadu vecumam

Nedodiet Ezmekly bērniem līdz 2 gadu vecumam. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Ezmekly

Ezmekly lietošanas laikā pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat (Jūsu bērns lieto), pēdējā laikā esat lietojis (Jūsu bērns ir lietojis) vai varētu lietot, tai skaitā par augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ezmekly nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tas var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts Jums var lūgt veikt grūtniecības testu pirms terapijas uzsākšanas.

Jums vai Jūsu partnerei nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvs kontracepcijas (pretapaugļošanās) līdzeklis. Skatīt turpmāk "Kontracepcija - informācija sievietēm un vīriešiem".

Ja Jums vai Jūsu partnerei ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcija. Ja esat vīrietis, kura partnerei var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Nav zināms, vai Ezmekly samazina hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat vai Jūsu partnere lieto hormonālo kontracepciju, jo ārsts var ieteikt izmantot otru pretapaugļošanās līdzekļu veidu (piemēram, prezervatīvus).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Ezmekly izdalās mātes pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Nebarojiet ar krūti, ja lietojat Ezmekly, un vienu nedēļu pēc Ezmekly pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte (spēja radīt bērnus)

Ezmekly var pasliktināt vīriešu un sieviešu fertilitāti. Pirms zāļu lietošanas uzsākšanas Jums par to jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ezmekly var izraisīt blakusparādības, tai skaitā nespēku (noguruma sajūtu vai vājumu) un redzes miglošanos (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai ja Jums ir redzes traucējumi (piemēram, redzes miglošanās).

Ezmekly satur nātriju

Katra disperģējamā tablete satur mazāk par 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa), - būtībā tā ir "nātriju nesaturoša".

3. Kā lietot Ezmekly

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ārsts aprēķinās Jums (vai Jūsu bērnam) nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu (vai Jūsu bērna) augumu un ķermeņa masu. Maksimālā ieteicamā deva ir 8 mg dienā (4 mg ik pēc 12 stundām). Ārsts Jums norādīs, cik Ezmekly tabletes Jums ir jālieto.

Kā lietot

- Lietojiet Ezmekly iekšķīgi divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Jums šīs zāles jālieto katru dienu 21 dienu pēc kārtas, un tad to lietošana uz 7 dienām jāpārtrauc. Katru 28 dienu periodu sauc par terapijas ciklu.
- Lietojiet Ezmekly neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat turpināt šo zāļu lietošanu ārstēšanas ciklos, līdz slimība progresē vai blakusparādības kļūst nepieņemamas. Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var nolemt samazināt Jūsu lietoto devu, pārtraukt zāļu lietošanu uz laiku vai izbeigt to uz visiem laikiem (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Disperģējamās tabletes var:

- 1) norīt veselas, uzdzerot dzeramo ūdeni. Nesadaliet tabletes.

VAI

- 2) disperģēt dzeramajā ūdenī. Ievērojiet šos norādījumus par tabletes disperģēšanu.
 - a) Zāļu pagatavošanai un lietošanai var izmantot ārsta vai farmaceita nodrošināto dozēšanas trauciņu (un, ja nepieciešams, 10 ml šļirci).
 - b) Dozēšanas trauciņā nelielā daudzumā (apmēram 5-10 ml) dzeramā ūdens disperģējiet noteikto skaitu disperģējamo tablešu.
 - c) Viegli samaisiet, lai šķidrumā nebūtu gabaliņu. Uzmanieties, lai neizšķīstītu zāles. Zāles būs baltas un duļķainas.
 - d) Lietojiet pagatavotās zāles iekšķīgi. Zāles var arī ievilkt no dozēšanas trauciņa šļircē un ievadīt pacientam.
 - e) Pēc suspensijas norīšanas dozēšanas trauciņā vai šļircē var būt palikušas zāles (atlikums), ko ir grūti pamanīt.
 - f) Izskalojiet trauciņu ar papildu nelielu daudzumu (apmēram 5-10 ml) dzeramā ūdens un izdzeriet to.
 - g) Disperģējamo tablešu disperģēšanai drīkst izmantot tikai ūdeni.

VAI

- 3) ievadīt caur barošanas zondi.

- a) Pirms Ezmekly suspensijas ievadīšanas caur barošanas zondi vienmēr konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārstam, medicīnas mātai vai farmaceitam jāparāda, kā ievadīt Ezmekly suspensiju caur barošanas zondi.
- b) Ezmekly suspensiju var ievadīt caur 8. izmēra vai lielāku nazogastrālo (NG) vai gastrālo (G) barošanas zondi.
- c) Izmantojiet tikai no polivinilhlorīda (PVH) vai poliuretāna (PU) izgatavotas barošanas zondes.
- d) Var būt nepieciešams ENFIT adapteris, lai savienotu šļirci ar barošanas zondi.
- e) Lai pareizi disperģētu tableti, veiciet iepriekš minētās darbības.
- f) Pēc tabletes disperģēšanas 5-10 ml ūdens iekšķīgi lietojamā suspensija no dozēšanas traučņa jāievelk šļircē.
- g) Lēnām ievadiet suspensiju barošanas zondē, turot šļirci horizontālā stāvoklī.
- h) Izskalojiet traučņu ar vēl 5-10 ml ūdens, ievelciet skalošanas šķīdumu šļircē un lēnām virziet to caur barošanas zondi.
- i) Izskalojiet barošanas zondi saskaņā ar ražotāja norādījumiem tieši pirms un pēc Ezmekly suspensijas ievadīšanas.

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) pēc Ezmekly lietošanas ir vemšana

Ja Jums kādā brīdī pēc Ezmekly lietošanas ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

Ja Jūs lietojat (vai Jūsu bērns lieto) vairāk Ezmekly nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Ezmekly nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat (vai Jūsu bērns ir) aizmirsis lietot Ezmekly

Ja esat aizmirsis lietot Ezmekly devu, izlaidiet aizmirsto devu un pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam

Ja pārtraucat (vai Jūsu bērns pārtrauc) lietot Ezmekly

Nepārtrauciet Ezmekly lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts, jo tas var pasliktināt Jūsu stāvokli.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, sazinieties ar ārstu. Ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Ezmekly līdz simptomi mazinās un/vai var samazināt Jūsu saņemto devu (skatīt 3. punktu "Kā lietot").

Nopietnas blakusparādības

Acu bojājumi (bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ezmekly pieaugušajiem un bērniem var izraisīt acu bojājumus. Daži no šiem acu bojājumiem var izraisīt acs drenējošās vēnas nosprostošumu (tīklenes vēnas oklūziju vai dažādu acs slāņu atslāņošanas (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanas)). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ir redzes miglošanās vai kādas citas redzes izmaiņas. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt šo zāļu lietošanu vai arī nosūtīt Jūs pie speciālista, ja Jums rodas tādi simptomi kā:

- redzes miglošanās;
- citas redzes izmaiņas (piemēram, redzes pasliktināšanās, krāsaini punkti redzes laukā).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Pieaugušie

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ādas izsitumi ar plakanu izmainītas krāsas laukumu vai paceltiem pinnēm līdzīgiem mezgliņiem (aknes veida dermatīts);
- caureja;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes - enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis asinīs;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes muskuļos vai kaulos;
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums (nespēks);
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- galvassāpes;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, konstatējams asins analīzēs;
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- samazināts sirds izsūknēto asiņu daudzums (samazināta kambaru izsviedes frakcija);
- sausa āda;
- nieze;
- matu izkrišana vai biezuma samazināšanās (alopēcija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pazemināts neitrofilo leukocītu un leukocītu (balto asinsķermenīšu, kas palīdz apkarot infekcijas) līmenis asinīs;
- čūliņas mutes dobumā (stomatīts);
- sausa mute;
- infekcija ap nagiem (paronīhija);
- sausi vai niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- matu krāsas izmaiņas;
- matu struktūras izmaiņas.

Bērni

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts kreatīnfosfokināzes - enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis asinīs;
- caureja;
- ādas izsitumi ar plakanu izmainītas krāsas laukumu vai paceltiem pinnēm līdzīgiem mezgliņiem (aknes veida dermatīts);
- sāpes muskuļos vai kaulos;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- samazināts sirds izsūknēto asiņu daudzums (samazināta izsviedes frakcija);
- galvassāpes;
- izsitumi;
- infekcija ap nagiem (paronīhija);
- pazemināts neitrofilo leukocītu un leukocītu (balto asinsķermenīšu, kas palīdz apkarot infekcijas) līmenis asinīs;
- čūliņas mutes dobumā (stomatīts);

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, konstatējams asins analīzēs;
- sausa āda;
- matu izkrišana vai biezuma samazināšanās (alopēcija);
- sausi vai niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- nieze;
- matu krāsas izmaiņas;
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums (nespēks);
- aizcietējums.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- matu struktūras izmaiņas;
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ezmekly

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pēc tabletes(-šu) disperģēšanas ūdenī suspensija ir stabila līdz 6 stundām ilgi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ezmekly satur

Aktīvā viela ir mirdametinibs.

Katra disperģējamā tablete satur 1 mg mirdametiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468) (skatīt 2. punktu "Ezmekly satur nātriju")

Sukraloze (E955)

Magnija stearāts (E572)

Vīnogu aromātviena:

Izžāvēts glikozes šķīdums

Dabiska aromātviena

Modificēta kukurūzas ciete (E1422)

Triacetīns (E1518)

Ezmekly ārējais izskats un iepakojuma saturs

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes

Ovālas, baltas līdz gandrīz baltas 6 x 9 mm disperģējamās tabletes ar iespaidumu "S" vienā pusē.

Ezmekly ir iepakots plastmasas pudelēs, kas ir noslēgtas ar bērniem neatveramu aizdari un alumīnija folijas indukcijas blīvējumu. Pudelēs ir kokvilnas savijums.

Ezmekly 1 mg disperģējamās tabletes tiek piegādātas kartona kastītē, kurā ir viena pudele ar 42 vai 84 disperģējamām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place

Dublin 2, D02 P283

Īrija

Tālr.: +49 800 428 3289

Ražotājs

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

<----->

IV PIELIKUMS

SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.