

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' mirdametinib.

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 2 mg ta' mirdametinib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin

Kapsula tad-daqs 3 (madwar 16-il mm × 6 mm) magħmula minn korp u għatu opaki ħodor ċari b' 'MIR 1 mg' stampata b'linka bajda fuq l-għatu.

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin

Kapsula tad-daqs 1 (madwar 19-il mm × 7 mm) magħmula minn korp opak abjad u għatu opak aħdar fil-blu b' 'MIR 2 mg' stampata b'linka bajda fuq l-għatu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ezmekly bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' newrofibromi plexiform (PN, *plexiform neurofibromas*) bis-sintomi, li ma jistgħux jitnehhew b'operazzjoni, f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) li għandhom minn sentejn 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Ezmekly għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' pazjenti b'tumuri relatati ma' NF1.

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Ezmekly hija 2 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*), darbtejn kuljum (bejn wieħed u ieħor kull 12-il siegħa) għall-ewwel 21 jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Id-doża massima hija 4 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 1).

Għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 2 sa <6 snin u għall-pazjenti li ma jistgħux jibbilgħu l-kapsuli sħaħ, Ezmekly huwa disponibbli wkoll bħala formulazzjoni ta' pillola li tinxtered ta' 1 mg li tista' tinxtered fl-ilma. Id-doża rrakkomandata għall-pazjenti b'BSA ta' anqas minn 0.40 m² għadha ma ġietx stabbilita.

Tabella 1: Doża rrakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, <i>body surface area</i>)	Doża rrakkomandata
0.40 sa 0.69 m ²	1 mg darbtejn kuljum
0.70 sa 1.04 m ²	2 mg darbtejn kuljum
1.05 sa 1.49 m ²	3 mg darbtejn kuljum
≥ 1.50 m ²	4 mg darbtejn kuljum

Tul taż-żmien tat-trattament

Trattament b'Ezmekly għandu jitkompla sakemm ikun hemm progressjoni ta' PN jew l-iżvilupp ta' tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' Ezmekly, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Rimettar

Jekk isehh rimettar wara li jingħata Ezmekly, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss. Immaniġġja avvenimenti ta' rimettar skont kif indikat b'mod kliniku, inkluż l-użu ta' anti-emetiċi.

Aġġustamenti fid-doża

Tista' tkun mehtieġa interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti ta' Ezmekly abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Tnaqqis fid-doża rrakkomandata huma mogħtija f'Tabella 2. Waqqaf it-trattament b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw Ezmekly wara tnaqqis wieħed fid-doża.

Tabella 2: Tnaqqis irrakkomandat fid-doża

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, <i>body surface area</i>)	Doża rrakkomandata	
	Filghodu	Filghaxija
0.40 sa 0.69 m ²	1 mg darba kuljum	
0.70 sa 1.04 m ²	2 mg	1 mg
1.05 sa 1.49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1.50 m ²	3 mg	3 mg

L-immaniġġjar ta' pazjenti skont ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dan il-prodott mediċinali huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Modifikazzjoni rrakkomandata fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Severità tar-reazzjoni avversa ^a	Modifikazzjoni rrakkomandata fid-doża għal Ezmekly
Tossiċità okulari (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Grad ≤ 2	Kompli t-trattament. Ikkunsidra eżaminazzjonijiet oftalmologiċi kull 2 sa 4 ġimgħat sakemm ikun hemm titjib.
Grad ≥ 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Jekk l-irkupru jsehh $f^{\circ} \leq 14$ -il jum, kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2). Jekk l-irkupru jsehh $f^{\circ} > 14$ -il jum, ikkunsidra t-twaqqif permanenti.
Qluġ mingħajr sintomi tal-epitelju pigmentat tar-retina (RPED, <i>retinal pigment epithelium detachment</i>)	Kompli t-trattament. Għandha ssir evalwazzjoni oftalmika kull 3 ġimgħat sakemm ikun hemm fejqan.
RPED bis-sintomi	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm fejqan. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Okkluzjoni tal-vina tar-retina (RVO, <i>retinal vein occlusion</i>)	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF, <i>left ventricular ejection fraction</i>) (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Mingħajr sintomi, tnaqqis assolut f'LVEF anqas minn 20% mil-linja bażi u jkun akbar mil-livell l-aktar baxx tan-normal	Kompli t-trattament.
Mingħajr sintomi, tnaqqis assolut f'LVEF ta' 10 % jew aktar mil-linja bażi u jkun anqas mil-livell l-aktar baxx tan-normal.	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Għal kwalunkwe tnaqqis assolut f'LVEF ta' 20 % jew aktar mil-linja bażi.	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Tossiċità fil-ġilda (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne ta' Grad 1 jew 2	Kompli t-trattament.
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne ta' Grad 3 jew Grad 4	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Reazzjonijiet avversi ohra (ara sezzjoni 4.8)	
Intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Grad 4	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2). Ikkunsidra twaqqif permanenti.

^a Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 5.0

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. *Data* klinika f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Ezmekly ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($\text{CrCL} \geq 15$ sa < 30 mL/min) jew f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadij (ESRD, *end stage renal disease*), u għalhekk, ma jistgħu jsiru l-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubin totali $> \text{ULN}$ sa $1.5 \times \text{ULN}$ jew bilirubin totali $\leq \text{ULN}$ u $\text{AST} > \text{ULN}$), abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Ezmekly ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied, u għalhekk, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ezmekly fi tfal taħt is-sentejn għandha ma ġiex determinata s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ezmekly huwa għal użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-kapsuli Ezmekly għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Il-kapsuli m'għandhomx jintmagħadu, jinkisru jew jinfethu sabiex jiġi aċċertat li ngħatat id-doża shiha.

Għal pazjenti pedjatriki li għandhom minn 2 sa < 6 snin u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu kapsuli shaħ, Ezmekly huwa disponibbli ukoll bħala formulazzjoni ta' pillola ta' 1 mg li tixtered li tista' tixtered fl-ilma. Irreferi għall-SmPC tal-pilloli Ezmekly li jixterdu għall-metodu ta' kif għandu jingħata.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċità okulari

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kwalunkwe disturbi ġodda fil-vista. RVO (*retinal vein occlusion* - okklużjoni tal-vina tar-retina) u RPED (*retinal pigment epithelium detachment* - qluġ tal-epitelju pigmentat tar-retina) ġew irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu Ezmekly fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Evalwazzjoni oftalmologika komprensiva qabel jinbeda t-trattament, f'intervalli regolari waqt it-trattament u fi kwalunkwe hin li pazjent jirrapporta bidliet ġodda fil-vista jew vista li tmur għall-aġar bħal vista m'ajpra hija meħtieġa fit-tfal, fl-adolexxenti u fl-adulti. Għal reazzjonijiet okulari avversi, terapija b'mirdametinib, għandha tiġi interrotta imbagħad id-doża għandha titnaqqas jew it-trattament jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' RVO, it-trattament b'mirdametinib għandu jitwaqqaf għal kollox. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' RPED bis-sinomi, it-trattament b'mirdametinib għandu jiġi interrott sakemm ikun hemm fejqan u d-doża għandha titnaqqas meta t-trattament jitkompla mill-ġdid. F'pazjenti dijanjostikati b'RPED mingħajr tnaqqis fl-akutezza tal-vista, it-trattament jista' jitkompla iżda għandha ssir evalwazzjoni oftalmologika kull 3 ġimgħat sakemm ikun hemm fejqan (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF)

Tnaqqis mingħajr sintomi fl-LVEF $\geq 10\%$ mil-linja bażi seħħ f'16% tal-pazjenti adulti u f'27% tal-pazjenti pedjatriċi fl-istudju ReNeu. Il-każijiet kollha ta' tnaqqis fl-LVEF f'pazjenti adulti jew f'pazjenti pedjatriċi fl-istudji kliniċi kienu mingħajr sintomi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti bi storja ta' LVEF indebolit jew b'porzjon mitfugh 'il barra li huwa inqas mill-aktar limitu istituzzjonali baxx tan-normal (LLN, *lower limit of normal*) ma ġewx studjati. LVEF għandu jiġi evalwat permezz ta' ekokardjogramma qabel il-bidu tat-trattament biex jiġu stabbiliti l-valuri tal-linja bażi, kull 3 xhur matul l-ewwel sena, imbagħad skont kif ikun indikat b'mod kliniku minn hemm 'il quddiem. Qabel ma jibdwet it-trattament, il-pazjenti għandhom ikollhom il-porzjon mitfugh 'il barra aktar mill-LLN istituzzjonali.

Tnaqqis fl-LVEF jista' jiġi mmaniġġjat bl-użu ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew twaqqif għal kollox tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità fil-ġilda

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda, inkluż raxx (dermatite forma ta' akne u raxx li mhuwiex forma ta' akne), ġilda xotta, ħakk, ekżema, u bidliet fix-xagħar ġew irrappurtati fl-istudju ReNeu (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw lit-tabib jew lill-infermieri tagħhom jekk ikollhom kwalunkwe reazzjoni fil-ġilda. Il-kura ta' sostenn, eż. l-użu ta' kremi emoljenti, għandha tinbeda mal-ewwel sinjali ta' tossiċità fil-ġilda. It-terapija b'mirdametininib għandha tiġi interrotta, id-doża għandha titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2).

Riskju ta' kanċer

Il-possibbiltà ta' riskju ta' kanċer fil-bnedmin ma tistax tiġi eskluża fil-firxa tal-esponiment kliniku (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Mirdametininib mhuwiex irrakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhum iex jużaw kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa (li jista' jkollhom it-tfal) għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' mirdametininib

Studji *in vitro* wrew li mirdametininib jiġi metabolizzat permezz ta' enzimi multipli ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) u carboxyl esterase (CES). Ma twettqu l-ebda studji kliniċi biex jistmaw l-effett ta' induttur u inibitur qawwi ta' dawn l-enzimi. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta mirdametininib jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jew jinduċu jew jinibixxu dawn l-enzimi: probenecid, diclofenac (inibituri ta' UGTs), rifampicin (induttur ta' UGT) (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' mirdametinib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Kontraċettivi tal-ormoni

L-effett ta' mirdametinib fuq l-esponiment ta' kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku ma ġiex evalwat. Għalhekk, l-użu ta' metodu addizzjonali ta' ostaklu għandu jiġi rakkommandat lil nisa' li jkunu qed jużaw kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.6).

L-effett tas-sustanzi li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku fuq mirdametinib

Il-kombinazzjoni ta' mirdametinib ma' inibituri tal-pompa tal-proton, antaċidi, jew antagonisti tar-riċettur H_2 mhijiex mistennija li tkun ta' sinifikat kliniku minhabba li mirdametinib ma jesibixxix dipendenza fuq il-pH biex jinhall. Ezmekly jista' jintuża flimkien ma' sustanzi li jimmodifikaw il-pH tal-istonku (jiġifieri, antagonisti tar-riċettur H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton) minghajr restrizzjonijiet.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa' li jistgħu joħorġu tqal għandu jingħatalhom parir li Ezmekly jista' jikkawża ħsara lill-fetu u biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Ezmekly. Huwa rakkommandat li jsir test tat-tqala fuq nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel jibdew it-trattament. Kemm pazjenti nisa kif ukoll irġiel (li jista' jkollhom it-tfal) għandu jingħatalhom parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur u 3 xhur, rispettivament, wara l-aħħar doża. L-effett ta' mirdametinib fuq l-esponiment ta' kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku ma ġiex evalwat, għalhekk lil nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku għandu jiġi rakkommandat li jżidu metodu ta' ostaklu.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' mirdametinib f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ezmekly m'għandux jintuża matul it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Jekk pazjenta mara jew siehba ta' pazjent raġel li tkun qed tirċievi Ezmekly toħroġ tqila, hija għandha tiġi assessjata għar-riskju possibbli għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk mirdametinib jew il-metaboliti tiegħu, jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li titredda' ma jistax jiġi eskluż, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Ezmekly u m'għandux jerġa' jinbda għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, Ezmekly jista' jindebolixxi l-fertilità fl-irġiel u n-nisa li jista' jkollhom it-tfal. Ir-riversibilità tal-effetti fuq l-organi riproduttivi tal-annimali rġiel u nisa mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' mirdametinib fuq il-fertilità fil-bniedem. Ir-riskju possibbli għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ezmekly jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati gheja u vista mċajpra matul it-trattament b'mirdametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fil-grupp ta' pazjent adulti b'NF1, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu dermatite forma ta' akne (83%), dijarea (55%), nawsja (55%), žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm (47%), uġiġħ muskoluskelettriku (41%), rimettar (37%), u għeja (36%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f'>pazjent adult 1 kienu dermatite forma ta' akne, dijarea, nawsja, raxx, u rimettar. Ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: uġiġħ fl-addome (3%), uġiġħ muskoluskelettriku (1.3%) u okklużjoni tal-vina tar-retina (1.3%).

Fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi b'NF1, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm (59%), dijarea (53%), dermatite forma ta' akne (43%), uġiġħ muskoluskelettriku (41%), uġiġħ fl-addome (40%), rimettar (40%), u uġiġħ ta' ras (36%). Ġiet irrappurtata r-reazzjoni avversa serja li ġejja: uġiġħ muskoluskelettriku (1.7%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-profil ta' sigurtà ta' mirdametininib ġie determinat wara evalwazzjoni ta' kombinazzjoni ta' popolazzjoni ta' sigurtà ta' 75 pazjent adult u 58 pazjent pedjatriku mogħtijin doża ta' 2 mg/m² darbtejn kuljum għall-ewwel 21 jum minn kull ċiklu ta' 28 jum. Dan il-grupp ta' pazjenti kien jikkonsisti f' 114-il pazjent (58 adult, 56 pedjatriku) f'ReNeu (is-sett tad-*data* piviali), u 19-il pazjent (17-il adult, 2 pedjatriċi) f'NF-106.

Fil-grupp tal-adulti (N = 75), il-medjan ta' żmien totali ta' trattament b'mirdametininib kien 18.7 xhur (firxa: 0.4 sa 45.6 xhur).

Fil-grupp pedjatriku (N = 58, inkluż 32 pazjent b'età ≥ 2 sa 11-il sena), il-medjan ta' żmien totali ta' trattament b'mirdametininib kien 21.9 xhur (firxa: 1.6 sa 40.1 xhur).

Tabella 4 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi identifikati fil-popolazzjoni ta' sigurtà.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*) ta' MedDRA. F'kull SOC, it-termini preferuti huma irrangati skont il-frekwenza tagħhom b'dawn l-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel imbagħad skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000).

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-popolazzjoni ta' sigurtà

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA	Grupp tal-adulti (N=75)		Grupp pedjatriku (N=58)	
		Frekwenza totali (il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar	Frekwenza totali (il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	Paronikja	Komuni (3%)	-	Komuni hafna (33%)	-
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras	Komuni hafna (16%)	Komuni (1 %)	Komuni hafna (36%)	Komuni (2 %)
Disturbi fl-għajnejn	Vista mċajpra	Komuni (9 %)	-	Komuni (7 %)	-
	Okkluzjoni tal-vina tar-retina	Komuni (3 %)	Komuni (1 %)	-	-
	RPED (<i>retinal pigment epithelium detachment</i> - qlugħ tal-epitelju pigmentat tar-retina)	Komuni (1 %)	-	-	-
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna (55%)	-	Komuni hafna (53%)	Komuni (5 %)
	Nawsja	Komuni hafna (55%)	-	Komuni hafna (29%)	-
	Rimettar	Komuni hafna (37%)	-	Komuni hafna (40%)	-
	Ugigh fl-addome ^a	Komuni hafna (20%)	Komuni (4 %)	Komuni hafna (40%)	Komuni (3 %)
	Stitikezza	Komuni hafna (19%)	-	Komuni hafna (10%)	-
	Halq xott	Komuni (7 %)	-	-	-
	Stomatite ^b	Komuni (5 %)	-	Komuni hafna (19%)	-
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Dermatite forma ta' akne	Komuni hafna (83%)	Komuni (7 %)	Komuni hafna (43%)	Komuni (2 %)
	Raxx ^c	Komuni hafna (17%)	Komuni (1 %)	Komuni hafna (33%)	Komuni (2 %)
	Ġilda xotta	Komuni hafna (13%)	-	Komuni hafna (17%)	-
	Alopeċja	Komuni hafna (12%)	-	Komuni hafna (14%)	-
	Prurite	Komuni hafna (13%)	-	Komuni hafna (12%)	-
	Ekżema	Komuni (3 %)	-	Komuni hafna (14%)	-
	Bidliet fil-kulur tax-xagħar	Komuni (1 %)	-	Komuni hafna (12%)	-

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA	Grupp tal-adulti (N=75)		Grupp pedjatriku (N=58)	
		Frekwenza totali (Il-gradi CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar	Frekwenza totali (Il-gradi CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar
	Tessut tax-xagħar mhux normali	Komuni (1 %)	-	Komuni (5 %)	-
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskuluskelettriku ^d	Komuni ħafna (41%)	Komuni (7 %)	Komuni ħafna (41%)	Komuni (2 %)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	Komuni ħafna (36%)	Komuni (1 %)	Komuni ħafna (12%)	-
	Edima periferali ^e	Komuni ħafna (12%)	-	Komuni (5 %)	-
Investigazzjonijiet	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	Komuni ħafna (47%)	Komuni (3 %)	Komuni ħafna (59%)	Komuni (5 %)
	Żieda fl-AST	Komuni ħafna (16%)	-	Komuni (9 %)	-
	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni ħafna (14%)	-	Komuni ħafna (24%)	-
	Tnaqqis fil-porzjon mitfugħ 'il barra	Komuni ħafna (12%)	-	Komuni ħafna (26%)	Komuni (2 %)
	Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili	Komuni (8 %)	Komuni (1 %)	Komuni ħafna (30%)	Komuni ħafna (11%)
	Tnaqqis fl-ghadd tal-lewkoċiti	Komuni (7 %)	-	Komuni ħafna (39%)	-
	Żieda fl-ALT	Komuni (7 %)	-	Komuni ħafna (21%)	-

^a Ugħigh fl-addome jinkludi ugħigh fl-addome u ugħigh in-naħa ta' fuq tal-addome.

^b Stomatite tinkludi stomatite, ulċerazzjoni fil-ħalq, ulċera afta.

^c Raxx jinkludi raxx, raxx makulopapulari, raxx bil-ponot, raxx eritematiku, raxx papulari, raxx li jaqa' qxur qxur, papula, raxx makulari, raxx bil-ħakk.

^d Ugħigh muskuluskelettriku jinkludi ugħigh muskuluskelettriku, mijalgja, ugħigh fl-idejn jew fis-saqajn, ugħigh fid-dahar, ugħigh muskuluskelettriku fis-sider, ugħigh fl-ghonq, ugħigh fis-sider mhux mill-qalb, artralġja, ugħigh fl-ghadam.

^e Edima periferali tinkludi edima periferali, nefha periferali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossiċità okulari

Fl-istudju ReNeu, okklużjoni tal-vina tar-retina (RVO, *retinal vein occlusion*) giet osservata fi 3% tal-pazjenti adulti, inkluż RVO ta' Grad 3 f'1.7% tal-pazjenti li wassal għal twaqqif permanenti. Qlugh mingħajr sintomi tal-epitelju pigmentat tar-retina (RPED, *asymptomatic retinal pigment epithelium detachment*) ta' Grad 1 seħħ f'1.7% tal-pazjenti u għe mmanigjat mingħajr modifikazzjoni fid-doża.

Vista mċajpra ġiet irrappurtata fi 12% tal-pazjenti adulti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tossiċità okulari fl-adulti kien 147 jum. Il-medjan taż-żmien għall-fejqa kien 267 jum. F'dawn l-adulti, 38% tal-pazjenti rrapportaw fejqa tat-tossiċità okulari, filwaqt li 25% rrapportaw fejqa tal-avvenimenti b'konsegwenzi.

Vista mċajpra kienet irrappurtata minn 7% tal-pazjenti pedjatriċi. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' vista mċajpra kien 161 jum fil-pazjenti pedjatriċi. Il-medjan taż-żmien għall-fejqa kien 29 jum. Il-pazjenti pedjatriċi kollha rrapportaw fejqa tal-avvenimenti ta' vista mċajpra (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tnaqqis fil-porzjon mitfuġh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF, decreased left ventricular ejection fraction)

Fl-istudju ReNeu, tnaqqis fl-LVEF mingħajr sintomi ġie rrapportat f'16% tal-adulti. Minn dawn il-pazjenti, wieħed biss irrapporta LVEF sa < 50%, li wassal għal twaqqif segwit minn ritorn għal valuri normali. Mill-pazjenti adulti li kien għad fadal bi tnaqqis fl-LVEF, hamsa kellhom interruzzjoni fid-doża, u pazjent wieħed kellu tnaqqis fid-doża. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tnaqqis fl-LVEF fl-adulti kien ta' 70 jum. Tnaqqis fl-LVEF għadda f'89% tal-pazjenti adulti.

Fl-istudju ReNeu, tnaqqis fl-LVEF mingħajr sintomi ġie rrapportat f'27% tal-pazjenti pedjatriċi. Minn dawn il-pazjenti, wieħed irrapporta LVEF sa < 50%, li reġa' lura għal valuri normali mingħajr modifikazzjoni fid-doża. Pazjent wieħed kellu tnaqqis ta' Grad 3 fl-LVEF li għadda mingħajr modifikazzjoni fid-doża u pazjent ieħor bi tnaqqis ta' Grad 2 fl-LVEF kellu interruzzjoni tad-doża. L-avvenimenti ta' tnaqqis fl-LVEF għat-12-il pazjent li kien għad fadal kienu ta' Grad 2 u ma ttiehdet l-ebda azzjoni bit-trattament tal-istudju b'rispons għal kwalunkwe minn dawn l-avvenimenti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tnaqqis fl-LVEF f'pazjenti pedjatriċi kien 132 jum. Tnaqqis fl-LVEF għadda f'67% tal-pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tossiċità fil-ġilda

Fl-istudju ReNeu, dermatite forma ta' akne u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'90% tal-pazjenti adulti. Dermatite forma ta' akne ta' Grad 3 u raxxijiet oħra sehhew f'9% u 1.7% tal-pazjenti adulti, rispettivament. Raxxijiet wasslu għal twaqqif f'10% tal-adulti u tnaqqis fid-doża ta' 10% tal-adulti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' raxxijiet kien 9 ijiem f'pazjenti adulti. Il-medjan taż-żmien biex ifiequ kien 115-il jum. F'dawn il-pazjenti adulti, 33 (64%) irrappurtaw fejqa tar-raxx tagħhom, 3 (6%) irrappurtaw fejqa b'konsegwenzi, u 8 (15%) irrappurtaw li r-raxxijiet tagħhom kienu qed ifiequ.

Fl-istudju ReNeu, dermatite forma ta' akne u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'70% tal-pazjenti pedjatriċi. Dermatite forma ta' akne ta' Grad 3 u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'1.8% u 1.8%, rispettivament. Ir-raxxijiet wasslu għal twaqqif f'4% tal-pazjenti pedjatriċi, u tnaqqis fid-doża f'4% tal-pazjenti pedjatriċi. Dermatite forma ta' akne sehhew bi frekwenza akbar f'pazjenti b'età minn 12 sa 17-il sena, filwaqt raxxijiet oħra sehhew bi frekwenza oghla f'pazjenti b'età ta' 2 sa 11-il sena. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' raxxijiet f'pazjenti pedjatriċi kien 15-il jum. Il-medjan taż-żmien għall-fejqa kien 155 jum. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi, 27 (69%) irrappurtaw fejqa tar-raxxijiet tagħhom u 3 (8%) irrappurtaw li r-raxxijiet tagħhom kienu qed ifiequ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Uġiġh muskoluskeletriku

Fl-istudju ReNeu, uġiġh muskoluskeletriku (inkluż uġiġh muskoluskeletriku, mijalgja, uġiġh fl-idejn u fis-saqajn, uġiġh fid-dahar, uġiġh muskoluskeletriku fis-sider, uġiġh fl-għonq, uġiġh fis-sider mhux mill-qalb, artralgja u uġiġh fl-għadam) ġie rrapportat f'41% tal-pazjenti adulti u f'41% tal-pazjenti pedjatriċi. Mediċini mogħtija fl-istess waqt biex jitrattaw uġiġh muskoluskeletriku kienu jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi, analġesiċi mhux sterojdi u glukokortikojdi. Ittratta l-uġiġh fil-muskolu skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

Żieda fl-AST u fl-ALT

Fl-istudju ReNeu, bidliet tal-laboratorju ta' żieda fl-ALT ġew osservati f'9% tal-pazjenti adulti u 21% tal-pazjenti pedjatriċi. Bidliet tal-laboratorju ta' żieda fl-AST ġew osservati fi 18% tal-pazjenti adulti u 9% tal-pazjenti pedjatriċi. L-avvenimenti kollha kienu minn h'fief sa moderati fil-qawwa tagħhom mingħajr ma ġew irrappurtati l-ebda avvenimenti ta' Grad 3. Żieda fl-ALT u fl-AST ma wasslitx għall-ebda twaqqif, tnaqqis jew interruzzjonijiet fid-doża. Immonitorja u mmanigġja żidiet fl-ALT u fl-AST skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u ttrattati b'sostenn bil-monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Id-dijalizi mhijiex effettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici; Inibituri ta' protein kinase attivati permezz ta' mitogen (MEK, *mitogen-activated protein kinase*), Kodiċi ATC: L01EE05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mirdametininib huwa inibitur selettiv, mhux kompetittiv tal-kinases 1 u 2 (MEK1/2) tal-proteina kinase attivata minn mitogen. Mirdametininib jimblokka l-attività ta' MEK u s-sensiela ta' reazzjonijiet MEK tas-sarkoma tal-far (RAS, rat sarcoma) aċċellerata malajr f'fibrosarkoma (RAF, *rapidly accelerated fibrosarcoma*). Għalhekk, l-inibizzjoni ta' MEK timblokka l-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli tat-tumur fejn tiġi attivata s-sensiela ta' reazzjonijiet ta' kinase marbut ma' RAF-MEK ekstraċċellulari (ERK, *extracellular related kinase*).

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' mirdametininib ġiet evalwata f'114-il pazjent f'ReNeu, studju ta' Fażi 2, b'ħafna ċentri, bi grupp wieħed, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'età $\geq$ sentejn b'PN NF1 bis-sintomi li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni li jkun qed jikkawża morbidità sinifikanti. PN li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni kien iddefinit bħala PN li ma jistax jitneħħa kompletament b'operazzjoni mingħajr riskju ta' morbidità sostanzjali minħabba: li jkun imdawwar ma' jew qrib ħafna ta' strutturi vitali, l-invażività, jew il-vaskularità kbira tal-PN. Il-pazjenti rievew Ezmekly 2 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ewwel 21 jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 58 pazjent adult irċievew Ezmekly. Il-medjan tal-età kien 34.5 sena (firxa minn 18 sa 69 sena); 85% kienu Kawkasi, 64% kienu nisa u 3.4% kellhom età aktar minn 65 sena. Madwar nofs il-pazjenti (53%) kellhom PN li qed tipprogressa meta ddaħħlu fl-istudju, 48% kellhom it-tumur fir-ras u fl-għonq, u 69% kienet saritilhom operazzjoni qabel. Il-pazjenti kollha kellhom morbiditajiet sinifikanti. L-aktar morbiditajiet irrappurtati b'mod komuni kienu uġiġħ (90%), sfigurazzjoni jew deformità maġġuri (52%), u disfunzjoni motorja (40%).

Total ta' 56 pazjent pedjatriku rċivew Ezmekly; 57% kellhom 2 sa 11-il sena u 43% kellhom 12 sa 17-il sena. Il-medjan tal-età kien 10.0 snin (firxa minn 2 sa 17-il sena); 66% kienu Kawkasi u 54% kienu bniet. Nofs il-partecipanti (50%) kellhom it-tumur fir-ras jew fl-ghonq, il-biċċa l-kbira tal-partecipanti kellhom PN li qed tipprogrressa meta ddaħħlu fl-istudju (63%) u 36% kienet saritilhom operazzjoni qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (96%) kellhom morbiditajiet sinifikanti. L-aktar morbiditajiet irrappurtati b'mod komuni kienu uġiġh (70%), sfigurazzjoni jew deformità maġġuri (50%) u disfunzjoni motorja (27%).

Il-kejl tal-iskop finali tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) ikkonfermat, iddefinita bħala n-numru ta' pazjenti b'rispons shiħ (għibien tal-PN fil-mira) jew rispons parzjali kkonfermat (tnaqis $\geq 20\%$ fil-volum tal-PN ikkonfermat fi stimi konsekuttivi tat-tumur madwar kull erba' ċikli fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu). L-istat ta' rispons tat-tumur ġie stmat permezz ta' reviżjoni ċentrali indipendenti mingħajr għarfien tat-trattament mogħti (BICR, *blinded independent central review*) madwar kull erba' ċikli bl-użu tal-analiżi tal-immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*) volumetrika. Ir-rata ta' rispons oġġettiv ġiet evalwata skont il-kriterji tal-Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newrofibromatożi u Schwannomatożi (REiNS, *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) b'żewġ stimi konsekuttivi tar-rispons parzjali jew rispons shiħ permezz ta' BICR fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu.

L-oġġettiv ta' effikaċja sekondarja kien biex jiddetermina t-tul ta' żmien tar-rispons għall-pazjenti li kisbu rispons oġġettiv ikkonfermat.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma provduti f'Tabella 5. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tar-rispons kien 7.8 xhur (firxa: 4.0 xhur sa 19.0-il xhur) għall-koorti adulta u 7.9 xhur (firxa: 4.1 xhur sa 18.8 xhur) għall-koorti pedjatrika. Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma ntlahaqx għall-ebda koorti.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja f'ReNeu

	Adult (N=58)	Pedjatriku (N=56)
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat għal REiNS b'BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Rispons shiħ ikkonfermat, n (%)	0	0
Rispons parzjali kkonfermat, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Tul ta' żmien tar-rispons		
DoR $\geq$ 12-il xhur ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 xhur ^d	12 (50%)	14 (48%)

Taqisriet: CI, *confidence interval* = interval ta' kunfidenza; BICR, *blinded independent central review* = reviżjoni ċentrali indipendenti mingħajr għarfien tat-trattament mogħti; REiNS, *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* = Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newrofibromatożi u Schwannomatożi; DoR, *duration of response* = tul ta' żmien tar-rispons

^a Rispons oġġettiv ikkonfermat kien iddefinit bħala żewġ stimi konsekuttivi ta' rispons parzjali jew rispons shiħ stmati b'BICR fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu.

^b Pazjenti li ma kellhomx stima b'MRI wara l-linja bażi jew l-ebda rispons oġġettiv ikkonfermat ġew trattati bħala persuni li ma rrispondewx.

^c Miksub bl-użu tal-approċ Clopper-Pearson.

^d It-tul ta' żmien tar-rispons (limitu tat-tehid tad-*data*, Ġunju 2024) ġie stmat bl-approċ Kaplan-Meier.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' mirdametinib ġiet studjata f'individwi f'saħħithom, pazjenti b'PN NF1, u pazjenti b'kanċer avanzat.

Assorbiment

Wara dożi orali multipli b'2 mg/m² darbtejn kuljum, il-medja ġeometrika [koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV, *coefficient of variation*) ġeometrika %] is- C_{max} u l-AUC_{last} fil-partecipanti adulti b'PN NF1 kienu 188 (52%) ng/mL u 431 (43%) ng × siegħa/mL, rispettivament. Wara għoti ta' dożi mill-ħalq, mirdametinib ipprođu l-oĥla konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss (T_{max}) madwar siegħa wara d-doża.

Effett tal-ikel

F'individwi f'saħħithom b'doża waħda ta' 20 mg, l-għoti ta' mirdametinib flimkien ma' ikla b'ħafna xaham u ħafna kaloriji wassal għal C_{max} bi 43% aktar baxx, filwaqt li l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC, *area under the concentration-time curve*) ma nbidlitx b'mod sinifikanti (AUC_{inf} naqset b'7%). Iż-żmien biex tintlaħaq l-oĥla konċentrazzjoni (T_{max}) iddewwem b'madwar 3 sigħat. L-effett fuq is- C_{max} mhuwiex meqjus rilevanti b'mod kliniku minħabba n-nuqqas ta' effett fuq l-esponiment totali.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 4 mg mirdametinib [¹⁴C] f'individwi f'saħħithom, il-medja tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' mirdametinib kien 255 L. L-irbit mal-proteini tal-plażma fil-bniedem huwa ta' >99%. Il-biċċa l-kbira ta' mirdametinib jintrabat mal-albumina tas-serum (>99%). L-irbit mal-glikoproteina α 1-acid (AAG, *α 1-acid glycoprotein*) varja minn 17.2% sa 54.3%. Il-proporzjon tad-demem/plażma għal mirdametinib huwa 0.61.

Bijotrasformazzjoni

Mirdametinib huwa metabolizzat ħafna permezz ta' glukuronidazzjoni, idroliżi, u ossidazzjoni permezz tal-enzimi uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) u carboxyl esterase (CES), li jwasslu għal M22 (metabolit O-glucuronide sekondarju) u M15 (metabolit ta' carboxylic acid), rispettivament. Anqas minn 10% jitneħħa mhux mibdul.

Interazzjonijiet

L-effett ta' mirdametinib fuq l-enzimi CYP450

In vitro, mirdametinib, M15, u M22 mhuwiex inibituri ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4. Mirdametinib u M22 ma jinibixxux CYP2C8 jew CYP2C9. M15 huwa inibitur ta' CYP2C8 u CYP2C9 *in vitro*, madankollu hemm potenzjal baxx għal inibizzjoni f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. *In vitro*, mirdametinib mhuwiex induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19. Mirdametinib huwa induttur ta' CYP3A4 *in vitro*, madankollu hemm possibbiltà baxxa għal induzzjoni ta' CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

L-effett ta' mirdametinin fuq UDP glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro, mirdametinin mhuwix inibitur tal-isoformi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, jew UGT2B15 f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. *In vitro*, M15 ma kienx inibitur tal-isoformi UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15, jew UGT2B17. M15 huwa inibitur ta' UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, madankollu hemm potenzjal baxx għal inibizzjoni f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effett ta' mirdametinin fuq it-trasportaturi tal-medicina

In vitro, mirdametinin u M15 ma jinibixxux it-trasportaturi il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), il-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K.

In vitro, M22 ma jinibixxix it-trasportaturi P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K. Abbażi ta' studji *in vitro*, M22 jinibixxi BCRP, OATP1B1, u OATP2B1, madankollu r-rilevanza klinika ta' dawn l-effetti ma tistax tiġi stabbilita minhabba incertezzi rigward il-koncentrazzjonijiet massimi tal-plażma ta' M22 u l-irbit tiegħu mal-proteini.

Abbażi ta' studji *in vitro*, mirdametinin huwa sustrat għat-trasportaturi BCRP u P-gp u M15 huwa sustrat għal BCRP, iżda x'aktarx li mhuwix rilevanti b'mod kliniku.

Eliminazzjoni

F'individwi adulti f'saħħithom, wara doża waħda ta' 4 mg mirdametinin radjutikkettat, 68% tad-doża ġiet irkuprata mill-awrina (0.7% mhux mibdula) filwaqt li 27% ġiet irkuprata mill-ippurgar (8.7% mhux mibdula fl-awrina u fl-ippurgar). Il-medja tal-*half life* terminali hija 28 siegħa. It-tneħħija sistemika apparenti (CL/F) hija 6.34 L/siegħa.

Linearità

Espozizzjoni għal mirdametinin, kif imkejla mis- C_{max} u l-AUC_{tau}, b'mod ġenerali jizjedu fi proporzjon mad-doża minn 1 mg QD/BID sa 30 mg BID. Relazzjoni lineari bejn id-doża u l-esponiment ġiet verifikata permezz ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq il-varjazzjoni tad-doża minn 1 mg sa 20 mg mirdametinin BID. Il-medja tal-proporzjon tal-akkumulazzjoni varjat minn 1.1 sa 1.9 fil-livelli kollha minn 1 sa 30 mg.

Koncentrazzjonijiet fl-istat fiss f'pazjenti b'PN NF1 jinkisbu f'medja ta' madwar 6 ijiem wara għoti ripetuti.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-età (2 sa 86 sena), is-sess u r-razza (72% bojod, 11% suwed jew Amerikani Afrikani, u 12% Asjatiċi) m'affettwawx il-farmakokinetika ta' mirdametinin b'mod sinifikanti.

Indeboliment tal-kliwi

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end stage renal disease*).

Pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina li tindika indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi ipparteċipaw fl-istudji kliniċi ta' mirdametinin. Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni tissuġġerixxi li indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (kif stmat bit-tneħħija tal-kreatinina) ma jimpattawx l-esponiment ta' mirdametinin.

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Analizi farmakokinetiċi ta' popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied ma jindikaw l-ebda effetti ta' sinifikat fuq l-esponiment.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku tat-tfal jixbah lil dak tal-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq il-ġeni/Hila li jikkawża kanċer

Mirdametinib ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fl-assaġġ tal-mutazzjoni batterjali bil-maqlub (Ames) jew fl-assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromosoma tal-limfoċit uman iżda kien ekwivoku fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleju u fl-istudju *in vivo* ta' aberrazzjoni tal-kromosomi fil-firien. Riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni fil-bniedem ma jistax jiġi eskluż bil-firxa tal-esponiment kliniku.

Mirdametinib ma kkawżax kanċer fi ġrieden transġeniċi bid-doża ta' 5 mg/kg/jum (3 darbiet aktar mill-esponiment fil-bniedem). Minhabba li ma jistax jiġi eskluż riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni fil-bnedmin b'esponiment kliniku u l-istudju ta' sentejn dwar il-hila li jikkawża kanċer fil-far isir b'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku, ma jistax jiġi eskluż riskju għall-hila li jikkawża kanċer.

Tossiċità minn dozi ripetuti

Fi studji ta' tossiċità minn dozi ripetuti mill-halq li damu sa 3 xhur li saru fil-firien u fil-klieb, it-tossiċitajiet primarji minhabba inibizzjoni ta' MEK kienu fil-ġilda u fil-passaġġ GI b'dozi aktar baxxi mill-esponiment tal-bniedem. Fl-istudju ta' 3 xhur fil-far b'mirdametinib, b'dozi bejn wieħed u iehor ekwivalenti għall-esponiment tal-bniedem, il-frien urew displasja fil-parti ta' tkabbir epifisjali tal-ghadma femorali, ipoċellularità metafisjali tal-mudullun tal-ghadam it-twil, u thaxxin metafisjali tat-trabekuli tal-ghadam it-twil. Firien irġiel kienu aktar sensitivi għal dawn l-effetti. Dawn l-effetti fuq l-ghadam ma dehrux fi speċi oħrajn (kleib, xadini jew ġrieden). Ir-riversibilità tad-displasja fil-parti ta' tkabbir epifisjali ma ġietx evalwata. Fil-firien, mineralizzazzjoni sistemika u sejbiet fl-ghajnejn (opaċitajiet tal-kornea u atrofiya jew tirqiq tal-epitelju tal-kornea) ġew osservati fi studji ta' tossiċità minn dozi ripetuti b'dozi b'esponiment anqas minn tal-bniedem. Żidiet fl-enzimi tal-fwied (firien) u nekrozi epatoċellulari (firien, ġrieden u kleib) kienu osservati f'esponimenti simili għall-esponiment kliniku. Fi studju ta' ġimagħtejn fix-xadini cynomolgus, ġiet osservata tossiċità fil-marrara b'esponimenti >2.5 drabi aktar mill-esponiment tal-bniedem.

Effetti fuq is-CNS ġew osservati fil-klieb fl-istudju ta' 3 xhur b'esponimenti madwar 1.5 drabi aktar mill-esponiment uman; dawn l-effetti fil-klieb, inkluż bilanċ indebolit u roġħda, kienu reversibbli u ma kienx hemm korrelatat mikroskopiku.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien irġiel u nisa, mirdametinib b'doża sa 1.0 mg/kg/jum (bejn wieħed u iehor ekwivalenti għall-esponiment uman bid-doża rrakkomandata abbażi tal-AUC) m'affettwax l-eżekuzzjoni tat-tgħammir jew il-fertilità fiż-żewġ sessi. Fi studju ta' 3 xhur ta' tossiċità minn dozi ripetuti fil-firien, mirdametinib ikkawża tnaqqis fil-piż tal-organu tal-ovarju u zieda fiċ-ċesti follikulari assoċjati ma' tnaqqis fin-numru ta' corpora lutea b'dozi ≥ 0.3 mg/kg/jum (0.5 drabi l-esponiment uman), kif ukoll ipoċellularità testikulari u tnaqqis fil-piż tal-epididimi b'1 mg/kg/jum (2.1 drabi l-esponiment uman).

Fi studji preliminari dwar tossiċità fl-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien u l-fniek tqal, għoti ta' dożi ta' mirdametininib mill-halq ikaġunaw telf wara l-impjantazzjoni (assorbiment lura bikri u lejn it-tmien) u tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu b'esponimenti inqas mill-esponiment tal-bniedem bid-doża rrakkomandata. Fl-istudju preliminari fil-far, fetu wieħed kellu malformazzjonijiet tas-saqajn b'doži 3.6 drabi oġhla mid-doża rrakkomandata fil-bniedem. Ma sarux studji definittivi dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu u dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid b'mirdametininib.

Fototossiċità

Mirdametininib kien ekwivoku f'assaġġ *in vitro* ta' fototossiċità tal-fibroblast fil-ġurdien b'koncentrazzjonijiet b'mod sinifikanti oġhla minn esponimenti kliniċi u ma nżammx fil-ġilda u fl-ghajnejn tal-firien, li jindika li hemm risku baxx ta' fototossiċità f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mirdametininib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E572)

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina (E441)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Brilliant blue (E133)

Linka għall-istampar

Potassium hydroxide (E525)
Propylene glycol (E1520)
Ilma ppurifikat
Shellac (E904)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

42 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen taħt it-30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*), magħluq b'għatu reżistenti għall-ftuħ mit-tfal u sigill tal-fojl tal-aluminju imwahħal b'induzzjoni.

1 mg kapsuli ibsin huma pprovduti f'kartuna li fiha flixxun wiehed ta' 42 kapsula.

2 mg kapsuli ibsin huma pprovduti f'kartuna li fiha flixxun wiehed ta' 42 jew 84 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Lulju 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tixtered fiha 1 mg ta' mirdametinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered.

Pilloli li jixterdu ovali, minn bojod sa offwajt (madwar 6 mm × 9 mm) imnaqqxin b' 'S' fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ezmekly bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' newrofibromi plexiform (PN, *plexiform neurofibromas*) bis-sintomi, li ma jistgħux jitneħħew b'operazzjoni, f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'newrofibromatozi tat-tip 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) li għandhom minn sentejn 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Ezmekly għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' pazjenti b'tumuri relatati ma' NF1.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Ezmekly hija 2 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*), darbtejn kuljum (bejn wiehied u iehor kull 12-il siegħa) għall-ewwel 21 jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Id-doża massima hija 4 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 1).

Ezmekly huwa disponibbli ukoll b'formulazzjoni ta' kapsula iebsa. Huwa rrakomandat li l-pilloli li jixterdu jintużaw f'pazjenti li għandhom minn 2 sa <6 snin u fl-adulti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli shaħ. Id-doża rrakkomandata għall-pazjenti b'BSA ta' anqas minn 0.40 m² għadha ma ġietx stabbilita.

Tabella 1: Doża rrakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, <i>body surface area</i>)	Doża rrakkomandata
0.40 sa 0.69 m ²	1 mg darbtejn kuljum
0.70 sa 1.04 m ²	2 mg darbtejn kuljum
1.05 sa 1.49 m ²	3 mg darbtejn kuljum
≥ 1.50 m ²	4 mg darbtejn kuljum

Tul taż-żmien tat-trattament

Trattament b'Ezmekly għandu jtkompla sakemm ikun hemm progressjoni ta' PN jew l-iżvilupp ta' tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' Ezmekly, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Rimettar

Jekk isehh rimettar wara li jingħata Ezmekly, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Il-pazjent għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss. Immaniġġja avvenimenti ta' rimettar skont kif indikat b'mod kliniku, inkluż l-użu ta' anti-emetiċi.

Aġġustamenti fid-doża

Tista' tkun mehtieġa interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti ta' Ezmekly abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Tnaqqis fid-doża rrakkomandata huma mogħtija f'Tabella 2. Waqqaf it-trattament b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw Ezmekly wara tnaqqis wiehed fid-doża.

Tabella 2: Tnaqqis irrakkomandat fid-doża

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, <i>body surface area</i>)	Doża rrakkomandata	
	Filghodu	Filghaxija
0.40 sa 0.69 m ²	1 mg darba kuljum	
0.70 sa 1.04 m ²	2 mg	1 mg
1.05 sa 1.49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1.50 m ²	3 mg	3 mg

L-immaniġġjar ta' pazjenti skont ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dan il-prodott mediċinali huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Modifikazzjoni rrakkomandata fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Severità tar-reazzjoni avversa ^a	Modifikazzjoni rrakkomandata fid-doża għal Ezmekly
Tossiċità okulari (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Grad ≤ 2	Kompli t-trattament. Ikkunsidra eżaminazzjonijiet oftalmologiċi kull 2 sa 4 ġimgħat sakemm ikun hemm titjib.
Grad ≥ 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Jekk l-irkupru jsehh $f^{\circ} \leq 14$ -il jum, kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2). Jekk l-irkupru jsehh $f^{\circ} > 14$ -il jum, ikkunsidra t-twaqqif permanenti.
Qluġ mingħajr sintomi tal-epitelju pigmentat tar-retina (RPED, <i>retinal pigment epithelium detachment</i>) ta' kwalunkwe grad	Kompli t-trattament. Għandha ssir evalwazzjoni oftalmika kull 3 ġimgħat sakemm ikun hemm fejqan.
RPED bis-sintomi	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm fejqan. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Okkluzjoni tal-vina tar-retina (RVO, <i>retinal vein occlusion</i>)	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF, <i>left ventricular ejection fraction</i>) (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Mingħajr sintomi, tnaqqis assolut f'LVEF anqas minn 20% u akbar mil-livell l-aktar baxx tan-normal	Kompli t-trattament.
Mingħajr sintomi, tnaqqis assolut f'LVEF ta' 10 % jew aktar mil-linja bażi u jkun anqas mil-livell l-aktar baxx tan-normal.	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Għal kwalunkwe tnaqqis assolut f'LVEF ta' 20 % jew aktar mil-linja bażi.	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Tossiċità fil-ġilda (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8)	
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne ta' Grad 1 jew 2	Kompli t-trattament.
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Dermatite forma ta' akne jew raxx mhux forma ta' akne ta' Grad 3 jew Grad 4	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Reazzjonijiet avversi ohra (ara sezzjoni 4.8)	
Intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2).
Grad 4	Interrompi t-trattament sakemm ikun hemm titjib. Kompli bid-doża mnaqqsa (ara Tabella 2). Ikkunsidra twaqqif permanenti.

^a Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 5.0

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. *Data* klinika f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Ezmekly ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($\text{CrCL} \geq 15$ sa $< 30 \text{ mL/min}$) jew f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadiju (ESRD, *end stage renal disease*), u għalhekk, ma jistgħu jsiru l-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubin totali $> \text{ULN}$ sa $1.5 \times \text{ULN}$ jew bilirubin totali $\leq \text{ULN}$ u $\text{AST} > \text{ULN}$), abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni. Ezmekly ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied, u għalhekk, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ezmekly fi tfal taħt is-sentejn għandha ma ġiex determinata s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ezmekly huwa għal użu orali.

Il-pilloli li jixterdu jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli Ezmekly li jixterdu jistgħu jinbelgħu shaħ, jew jekk l-għoti tad-doża b'pilloli shaħ li jixterdu mhuwiex possibbli, il-pilloli li jixterdu jistgħu jixterdu fl-ilma qabel l-għoti mill-halq permezz ta' tazza għall-għoti tad-doża. Is-suspensjoni orali ta' Ezmekly tista' tingħata wkoll permezz ta' tubu enterali għall-ikel. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u l-għoti tas-suspensjoni orali.

Ezmekly huwa disponibbli ukoll bħala formulazzjoni ta' kapsula. Huwa rakkomandat li l-pilloli li jixterdu jintużaw f'pazjenti li għandhom sentejn < 6 snin u fl-adulti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċità okulari

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe disturbi godda fil-vista. RVO (*retinal vein occlusion* - okklużjoni tal-vina tar-retina) u RPED (*retinal pigment epithelium detachment* - qluġ tal-epitelju pigmentat tar-retina) ġew irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu Ezmekly fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Evalwazzjoni oftalmologika komprensiva qabel jinbeda t-trattament, f'intervalli regolari waqt it-trattament u fi kwalunkwe hin li pazjent jirrapporta bidliet godda fil-vista jew vista li tmur għall-aġar bħal vista m'ajpra hija meħtieġa fit-tfal, fl-adolexxenti u fl-adulti. Għal reazzjonijiet okulari avversi, terapija b'mirdametini, għandha tiġi interrotta imbagħad id-doża għandha titnaqqas jew it-trattament jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' RVO, it-trattament b'mirdametini għandu jitwaqqaf għal kollox. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' RPED bis-sinomi, it-trattament b'mirdametini għandu jiġi interrott sakemm ikun hemm fejqan u d-doża għandha titnaqqas meta t-trattament jitkompla mill-ġdid. F'pazjenti dijanjostikati b'RPED mingħajr tnaqqis fl-akutezza tal-vista, it-trattament jista' jitkompla iżda għandha ssir evalwazzjoni oftalmologika kull 3 ġimgħat sakemm ikun hemm fejqan (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF)

Tnaqqis mingħajr sintomi fl-LVEF $\geq 10\%$ mil-linja bażi seħħ f'16% tal-pazjenti adulti u f'27% tal-pazjenti pedjatriċi fl-istudju ReNeu. Il-każijiet kollha ta' tnaqqis fl-LVEF f'pazjenti adulti jew f'pazjenti pedjatriċi fl-istudji kliniċi kienu mingħajr sintomi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti bi storja ta' LVEF indebolit jew b'porzjon mitfugh 'il barra li huwa inqas mill-aktar limitu istituzzjonali baxx tan-normal (LLN, *lower limit of normal*) ma ġewx studjati. LVEF għandu jiġi evalwat permezz ta' ekokardjogramma qabel il-bidu tat-trattament biex jiġu stabbiliti l-valuri tal-linja bażi, kull 3 xhur matul l-ewwel sena, imbagħad skont kif ikun indikat b'mod kliniku minn hemm 'il quddiem. Qabel ma jibdwu it-trattament, il-pazjenti għandhom ikollhom il-porzjon mitfugh 'il barra aktar mill-LLN istituzzjonali.

Tnaqqis fl-LVEF jista' jiġi mmaniġġjat bl-użu ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew twaqqif għal kollox tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità fil-ġilda

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda, inkluż raxx (dermatite forma ta' akne u raxx li mhuwiex forma ta' akne), ġilda xotta, haġk, ekżema, u bidliet fix-xagħar ġew irrappurtati fl-istudju ReNeu (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw lit-tabib jew lill-infermjer tagħhom jekk ikollhom kwalunkwe reazzjoni fil-ġilda. Il-kura ta' sostenn, eż. l-użu ta' kremi emoljenti, għandha tinbeda mal-ewwel sinjali ta' tossiċità fil-ġilda. It-terapija b'mirdametininib għandha tiġi interrotta, id-doża għandha titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2).

Riskju ta' kanċer

Il-possibbiltà ta' riskju ta' kanċer fil-bnedmin ma tistax tiġi eskluża fil-firxa tal-esponiment kliniku (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Mirdametininib mhuwiex irrakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumix jużaw kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa (li jista' jkollhom it-tfal) għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola li tixtered fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' mirdametininib

Studji *in vitro* wrew li mirdametininib jiġi metabolizzat permezz ta' enzimi multipli ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) u carboxyl esterase (CES). Ma twettqu l-ebda studji kliniċi biex jistmaw l-effett ta' induttur u inibitur qawwi ta' dawn l-enzimi. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta mirdametininib jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jew jinduċu jew jinibixxu dawn l-enzimi: probenecid, diclofenac (inibituri ta' UGT), rifampicin (induttur ta' UGT) (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' mirdametinib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Kontraċettivi tal-ormoni

L-effett ta' mirdametinib fuq l-esponiment ta' kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku ma ġiex evalwat. Għalhekk, l-użu ta' metodu addizzjonali ta' ostaklu għandu jiġi rakkomandat lil nisa' li jkunu qed jużaw kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.6).

L-effett tas-sustanzi li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku fuq mirdametinib

Il-kombinazzjoni ta' mirdametinib ma' inibituri tal-pompa tal-proton, antaċidi, jew antagonisti tar-riċettur H_2 mhijiex mistennija li tkun ta' sinifikat kliniku minhabba li mirdametinib ma jesibixxix dipendenza fuq il-pH biex jinhall. Ezmekly jista' jintuża flimkien ma' sustanzi li jimmodifikaw il-pH tal-istonku (jiġifieri, antagonisti tar-riċettur H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton) minghajr restrizzjonijiet.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa' li jistgħu joħorġu tqal għandu jingħatalhom parir li Ezmekly jista' jikkawża ħsara lill-fetu u biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Ezmekly. Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqala fuq nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel jibdew it-trattament. Kemm pazjenti nisa kif ukoll irġiel (li jista' jkollhom it-tfal) għandu jingħatalhom parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur u 3 xhur, rispettivament, wara l-aħħar doża. L-effett ta' mirdametinib fuq l-esponiment ta' kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku ma ġiex evalwat, għalhekk lil nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi tal-ormoni li jaħdmu b'mod sistemiku għandu jiġi rakkomandat li jżidu metodu ta' ostaklu.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' mirdametinib f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ezmekly m'għandux jintuża matul it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Jekk pazjenta mara jew siehba ta' pazjent raġel li tkun qed tirċievi Ezmekly toħroġ tqila, hija għandha tiġi assessjata għar-riskju possibbli għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk mirdametinib jew il-metaboliti tiegħu, jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li titredda' ma jistax jiġi eskluż, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Ezmekly u m'għandux jerġa' jinbda għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, Ezmekly jista' jindebolixxi l-fertilità fl-irġiel u n-nisa li jista' jkollhom it-tfal. Ir-riversibilità tal-effetti fuq l-organi riproduttivi tal-annimali rġiel u nisa mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' mirdametinib fuq il-fertilità fil-bniedem. Ir-riskju possibbli għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ezmekly jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati gheja u vista mċajpra matul it-trattament b'mirdametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fil-grupp ta' pazjent adulti b'NF1, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu dermatite forma ta' akne (83%), dijarea (55%), nawsja (55%), žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm (47%), uġiġħ muskoluskelettriku (41%), rimettar (37%), u għeja (36%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f'> pazjent adult 1 kienu dermatite forma ta' akne, dijarea, nawsja, raxx, u rimettar. Ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: uġiġħ fl-addome (3%), uġiġħ muskoluskelettriku (1.3%) u okklużjoni tal-vina tar-retina (1.3%).

Fil-grupp ta' pazjenti pedjatriċi b'NF1, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm (59%), dijarea (53%), dermatite forma ta' akne (43%), uġiġħ muskoluskelettriku (41%), uġiġħ fl-addome (40%), rimettar (40%), u uġiġħ ta' ras (36%). Ġiet irrappurtata r-reazzjoni avversa serja li ġejja: uġiġħ muskoluskelettriku (1.7%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-profil ta' sigurtà ta' mirdametininib ġie determinat wara evalwazzjoni ta' kombinazzjoni ta' popolazzjoni ta' sigurtà ta' 75 pazjent adult u 58 pazjent pedjatriku mogħtijin doża ta' 2 mg/m² darbtejn kuljum għall-ewwel 21 jum minn kull ċiklu ta' 28 jum. Dan il-grupp ta' pazjenti kien jikkonsisti f' 114-il pazjent (58 adult, 56 pedjatriku) f' ReNeu (is-sett tad-*data* piviali), u 19-il pazjent (17-il adult, 2 pedjatriċi) f' NF-106.

Fil-grupp tal-adulti (N = 75), il-medjan ta' żmien totali ta' trattament b'mirdametininib kien 18.7 xhur (firxa: 0.4 sa 45.6 xhur).

Fil-grupp pedjatriku (N = 58, inkluż 32 pazjent b'età ≥ 2 sa 11-il sena), il-medjan ta' żmien totali ta' trattament b'mirdametininib kien 21.9 xhur (firxa: 1.6 sa 40.1 xhur).

Tabella 4 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi identifikati fil-popolazzjoni ta' sigurtà.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*) ta' MedDRA. F'kull SOC, it-termini preferuti huma irrangati skont il-frekwenza tagħhom b'dawn l-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel imbagħad skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000).

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-popolazzjoni ta' sigurtà

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA	Grupp tal-adulti (N=75)		Grupp pedjatriku (N=58)	
		Frekwenza totali (Il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar	Frekwenza totali (Il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	Paronikja	Komuni (3%)	-	Komuni hafna (33%)	-
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna (16%)	Komuni (1%)	Komuni hafna (36%)	Komuni (2%)
Disturbi fl-ghajnejn	Vista m'cajpra	Komuni (9%)	-	Komuni (7%)	-
	Okklużjoni tal-vina tar-retina	Komuni (3%)	Komuni (1%)	-	-
	RPED (<i>retinal pigment epithelium detachment</i> - qlugħ tal-epitelju pigmentat tar-retina)	Komuni (1%)	-	-	-
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna (55%)	-	Komuni hafna (53%)	Komuni (5%)
	Nawsja	Komuni hafna (55%)	-	Komuni hafna (29%)	-
	Rimettar	Komuni hafna (37%)	-	Komuni hafna (40%)	-
	Ugħigh fl-addome ^a	Komuni hafna (20%)	Komuni (4%)	Komuni hafna (40%)	Komuni (3%)
	Stitikezza	Komuni hafna (19%)	-	Komuni hafna (10%)	-
	Halq xott	Komuni (7%)	-	-	-
	Stomatite ^b	Komuni (5%)	-	Komuni hafna (19%)	-
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Dermatite forma ta' akne	Komuni hafna (83%)	Komuni (7%)	Komuni hafna (43%)	Komuni (2%)
	Raxx ^c	Komuni hafna (17%)	Komuni (1%)	Komuni hafna (33%)	Komuni (2%)
	Ġilda xotta	Komuni hafna (13%)	-	Komuni hafna (17%)	-
	Alopeċja	Komuni hafna (12%)	-	Komuni hafna (14%)	-
	Prurite	Komuni hafna (13%)	-	Komuni hafna (12%)	-
	Ekżema	Komuni (3%)	-	Komuni hafna (14%)	-
	Bidliet fil-kulur tax-xagħar	Komuni (1%)	-	Komuni hafna (12%)	-
	Sura tax-xagħar mhux normali	Komuni (1%)	-	Komuni (5%)	-

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA	Grupp tal-adulti (N=75)		Grupp pedjatriku (N=58)	
		Frekwenza totali (il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar	Frekwenza totali (il-grad CTCAE kollha)	Frekwenza ta' CTCAE grad 3 u aktar
Disturbi muskoluskelettri ċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskoluskelettriku ^d	Komuni ħafna (41%)	Komuni (7%)	Komuni ħafna (41%)	Komuni (2%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Komuni ħafna (36%)	Komuni (1%)	Komuni ħafna (12%)	-
	Edima periferali ^e	Komuni ħafna (12%)	-	Komuni (5%)	-
Investigazzjonijiet	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm	Komuni ħafna (47%)	Komuni (3%)	Komuni ħafna (59%)	Komuni (5%)
	Żieda fl-AST	Komuni ħafna (16%)	-	Komuni (9%)	-
	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni ħafna (14%)	-	Komuni ħafna (24%)	-
	Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra	Komuni ħafna (12%)	-	Komuni ħafna (26%)	Komuni (2%)
	Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili	Komuni (8%)	Komuni (1%)	Komuni ħafna (30%)	Komuni ħafna (11%)
	Tnaqqis fl-ghadd tal-lewkoċiti	Komuni (7%)	-	Komuni ħafna (39%)	-
	Żieda fl-ALT	Komuni (7%)	-	Komuni ħafna (21%)	-

^a Ugħigh fl-addome jinkludi ugħigh fl-addome u ugħigh in-naħa ta' fuq tal-addome.

^b Stomatite tinkludi stomatite, ulċerazzjoni fil-ħalq, ulċera afta.

^c Raxx jinkludi raxx, raxx makulopapulari, raxx bil-ponot, raxx eritematiku, raxx papulari, raxx li jaqa' qxur qxur, papula, raxx makulari, raxx bil-ħakk.

^d Ugħigh muskoluskelettriku jinkludi ugħigh muskoluskelettriku, mijalgja, ugħigh fl-idejn jew fis-saqajn, ugħigh fid-dahar, ugħigh muskoluskelettriku fis-sider, ugħigh fl-ghonq, ugħigh fis-sider mhux mill-qalb, artralġja, ugħigh fl-ghadam.

^e Edima periferali tinkludi edima periferali, nefħa periferali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossiċità okulari

Fl-istudju ReNeu, okklużjoni tal-vina tar-retina (RVO, *retinal vein occlusion*) giet osservata fi 3% tal-pazjenti adulti, inkluż RVO ta' Grad 3 f'1.7% tal-pazjenti li wassal għal twaqqif permanenti. Qlugh mingħajr sintomi tal-epitelju pigmentat tar-retina (RPED, *asymptomatic retinal pigment epithelium detachment*) ta' Grad 1 seħħ f'1.7% tal-pazjenti u gie mmanigjat mingħajr modifikazzjoni fid-doża. Vista mċajpra giet irrappurtata fi 12% tal-pazjenti adulti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tossiċità okulari fl-adulti kien 147 jum. Il-medjan taż-żmien għall-fejqa kien 267 jum. F'dawn l-adulti, 38% tal-pazjenti rrapportaw fejqa tat-tossiċità okulari, filwaqt li 25% rrapportaw fejqa tal-avvenimenti b'konsegwenzi.

Vista mċajpra kienet irrappurtata minn 7% tal-pazjenti pedjatriċi. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' vista mċajpra kien 161 jum fil-pazjenti pedjatriċi. Il-medjan taż-żmien għall-fejqa kien 29 jum. Il-pazjenti pedjatriċi kollha rrapportaw fejqa tal-avvenimenti ta' vista mċajpra (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF, decreased left ventricular ejection fraction)

Fl-istudju ReNeu, tnaqqis fl-LVEF minghajr sintomi ġie rrapportat f'16% tal-adulti. Minn dawn il-pazjenti, wiehed biss irrapporta LVEF sa < 50%, li wassal għal twaqqif segwit minn ritorn għal valuri normali. Mill-pazjenti adulti li kien għad fadal bi tnaqqis fl-LVEF, hamsa kellhom interruzzjoni fid-doża, u pazjent wiehed kellu tnaqqis fid-doża. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tnaqqis fl-LVEF fl-adulti kien ta' 70 jum. Tnaqqis fl-LVEF għadda f'89% tal-pazjenti adulti.

Fl-istudju ReNeu, tnaqqis fl-LVEF minghajr sintomi ġie rrapportat f'27% tal-pazjenti pedjatriċi. Minn dawn il-pazjenti, wiehed irrapporta LVEF sa < 50%, li reġa' lura għal valuri normali minghajr modifikazzjoni fid-doża. Pazjent wiehed kellu tnaqqis ta' Grad 3 fl-LVEF li għadda minghajr modifikazzjoni fid-doża u pazjent ieħor bi tnaqqis ta' Grad 2 fl-LVEF kellu interruzzjoni tad-doża. L-avvenimenti ta' tnaqqis fl-LVEF għat-12-il pazjent li kien għad fadal kienu ta' Grad 2 u ma ttiehdet l-ebda azzjoni bit-trattament tal-istudju b'rispons għal kwalunkwe minn dawn l-avvenimenti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' tnaqqis fl-LVEF f'pazjenti pedjatriċi kien 132 jum. Tnaqqis fl-LVEF għadda f'67% tal-pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tossicità fil-gilda

Fl-istudju ReNeu, dermatite forma ta' akne u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'90% tal-pazjenti adulti. Dermatite forma ta' akne ta' Grad 3 u raxxijiet oħra sehhew f'9% u 1.7% tal-pazjenti adulti, rispettivament. Raxxijiet wasslu għal twaqqif f'10% tal-adulti u tnaqqis fid-doża ta' 10% tal-adulti. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' raxxijiet kien 9 ijiem f'pazjenti adulti. Il-medjan taż-żmien biex ifiequ kien 115-il jum. F'dawn il-pazjenti adulti, 33 (64%) irrappurtaw fejqan tar-raxx tagħhom, 3 (6%) irrappurtaw fejqan b'konsegwenzi, u 8 (15%) irrappurtaw li r-raxxijiet tagħhom kienu qed ifiequ.

Fl-istudju ReNeu, dermatite forma ta' akne u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'70% tal-pazjenti pedjatriċi. Dermatite forma ta' akne ta' Grad 3 u raxxijiet mhux forma ta' akne sehhew f'1.8% u 1.8%, rispettivament. Ir-raxxijiet wasslu għal twaqqif f'4% tal-pazjenti pedjatriċi, u tnaqqis fid-doża f'4% tal-pazjenti pedjatriċi. Dermatite forma ta' akne sehhew bi frekwenza akbar f'pazjenti b'età minn 12 sa 17-il sena, filwaqt raxxijiet oħra sehhew bi frekwenza oghla f'pazjenti b'età ta' 2 sa 11-il sena. Il-medjan taż-żmien għall-bidu inizjali ta' raxxijiet f'pazjenti pedjatriċi kien 15-il jum. Il-medjan taż-żmien għall-fejqan kien 155 jum. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi, 27 (69%) irrappurtaw fejqan tar-raxxijiet tagħhom u 3 (8%) irrappurtaw li r-raxxijiet tagħhom kienu qed ifiequ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ugħigh muskoluskelettriku

Fl-istudju ReNeu, ugħigh muskoluskelettriku (inkluż ugħigh muskoluskelettriku, mijalġja, ugħigh fl-idejn u fis-saqajn, ugħigh fid-dahar, ugħigh muskoluskelettriku fis-sider, ugħigh fl-ghonq, ugħigh fis-sider mhux mill-qalb, artralġja u ugħigh fl-ghadam) ġie rrapportat f'41% tal-pazjenti adulti u f'41% tal-pazjenti pedjatriċi. Mediċini mogħtija fl-istess waqt biex jitrattaw ugħigh muskoluskelettriku kienu jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi, analġesiċi mhux sterojdi u glukokortikojdi. Ittratta l-ugħigh fil-muskolu skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

Żieda fl-AST u fl-ALT

Fl-istudju ReNeu, bidliet tal-laboratorju ta' żieda fl-ALT ġew osservati f'9% tal-pazjenti adulti u 21% tal-pazjenti pedjatriċi. Bidliet tal-laboratorju ta' żieda fl-AST ġew osservati f'18% tal-pazjenti adulti u 9% tal-pazjenti pedjatriċi. L-avvenimenti kollha kienu minn hfiyf sa moderati fil-qawwa tagħhom minghajr ma ġew irrappurtati l-ebda avvenimenti ta' Grad 3. Żieda fl-ALT u fl-AST ma wasslitx għall-ebda twaqqif, tnaqqis jew interruzzjonijiet fid-doża. Immonitorja u mmaniġġja żidiet fl-ALT u fl-AST skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva. Jekk issehh doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u ttrattati b'sostenn bil-monitoraġġ xieraq kif mehtiegħ. Id-dijalizi mhijiex effettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici; Inibituri ta' protein kinase attivati permezz ta' mitogen (MEK, *mitogen-activated protein kinase*), Kodiċi ATC: L01EE05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mirdametinib huwa inibitur selettiv, mhux kompetittiv tal-kinases 1 u 2 (MEK1/2) tal-proteina kinase attivata minn mitogen. Mirdametinib jimblokka l-attività ta' MEK u s-sensiela ta' reazzjonijiet MEK tas-sarkoma tal-far (RAS, rat sarcoma) u fibrosarkoma aċċellerata malajr (RAF, *rapidly accelerated fibrosarcoma*). Għalhekk, l-inibizzjoni ta' MEK timblokka l-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli tat-tumur fejn tiġi attivata s-sensiela ta' reazzjonijiet ta' kinase marbut ma' RAF-MEK ekstraċellulari (ERK, *extracellular related kinase*).

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' mirdametinib giet evalwata f' 114-il pazjent f'ReNeu, studju ta' Fażi 2, b'ħafna ċentri, bi grupp wiehed, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'età $\geq$ sentejn b'PN NF1 bis-sintomi li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni li jkun qed jikkawża morbidità sinifikanti. PN li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni kien iddefinit bħala PN li ma jistax jitneħħa kompletament b'operazzjoni mingħajr riskju ta' morbidità sostanzjali minħabba: li jkun imdawwar ma' jew qrib ħafna ta' strutturi vitali, l-invażività, jew il-vaskularità kbira tal-PN. Il-pazjenti rċievew Ezmekly 2 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ewwel 21 jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 58 pazjent adult irċievew Ezmekly. Il-medjan tal-età kien 34.5 sena (firxa minn 18 sa 69 sena); 85% kienu Kawkasi, 64% kienu nisa u 3.4% kellhom età aktar minn 65 sena. Madwar nofs il-pazjenti (53%) kellhom PN li qed tipprogressa meta ddaħħlu fl-istudju, 48% kellhom it-tumur fir-ras u fl-għonq, u 69% kienet saritilhom operazzjoni qabel. Il-pazjenti kollha kellhom morbiditajiet sinifikanti. L-aktar morbiditajiet irrappurtati b'mod komuni kienu uġiġħ (90%), sfigurazzjoni jew deformità maġġuri (52%), u disfunzjoni motorja (40%).

Total ta' 56 pazjent pedjatriku rċievew Ezmekly; 57% kellhom 2 sa 11-il sena u 43% kellhom 12 sa 17-il sena. Il-medjan tal-età kien 10.0 snin (firxa minn 2 sa 17-il sena); 66% kienu Kawkasi u 54% kienu bniet. Nofs il-parteciċpanti (50%) kellhom it-tumur fir-ras jew fl-għonq, il-biċċa l-kbira tal-parteciċpanti kellhom PN li qed tipprogressa meta ddaħħlu fl-istudju (63%) u 36% kienet saritilhom operazzjoni qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (96%) kellhom morbiditajiet sinifikanti. L-aktar morbiditajiet irrappurtati b'mod komuni kienu uġiġħ (70%), sfigurazzjoni jew deformità maġġuri (50%) u disfunzjoni motorja (27%).

Il-kejl tal-iskop finali tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) ikkonfermat, iddefinita bħala n-numru ta' pazjenti b'rispons shiħ (għibien tal-PN fil-mira) jew rispons parzjali kkonfermat (tnaqqis $\geq 20\%$ fil-volum tal-PN ikkonfermat fi stimi konsekuttivi tat-tumur madwar kull erba' ċikli fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu). L-istat ta' rispons tat-tumur għie stmat permezz ta' revizjoni ċentrali indipendenti mingħajr għarfien tat-trattament mogħti (BICR, *blinded independent central review*) madwar kull erba' ċikli bl-użu tal-analiżi tal-immagini ta' reżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*) volumetrika. Ir-rata ta' rispons oġġettiv għiet evalwata skont il-kriterji tal-Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newrofibromatożi u Schwannomatożi (REiNS, *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) b'żewġ stimi konsekuttivi tar-rispons parzjali jew rispons shiħ permezz ta' BICR fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu.

L-oġġettiv ta' effikaċja sekondarja kien biex jiddetermina t-tul ta' żmien tar-rispons għall-pazjenti li kisbu rispons oġġettiv ikkonfermat.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma provduti f'Tabella 5. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tar-rispons kien 7.8 xhur (firxa: 4.0 xhur sa 19.0-il xahar) għall-koorti adulta u 7.9 xhur (firxa: 4.1 xahar sa 18.8 xhur) għall-koorti pedjatrika. Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma ntlahaqx għall-ebda koorti.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja f'ReNeu

	Adult (N=58)	Pedjatriku (N=56)
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat għal REiNS b'BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Rispons shiħ ikkonfermat, n (%)	0	0
Rispons parzjali kkonfermat, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Tul ta' żmien tar-rispons		
DoR ≥ 12 -il xahar ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 xahar ^d	12 (50%)	14 (48%)

Taqsiriet: CI, *confidence interval* = interval ta' kunfidenza; BICR, *blinded independent central review* = revizjoni ċentrali indipendenti mingħajr għarfien tat-trattament mogħti; REiNS, *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* = Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newrofibromatożi u Schwannomatożi; DoR, *duration of response* = tul ta' żmien tar-rispons

^a Rispons oġġettiv ikkonfermat kien iddefinit bħala żewġ stimi konsekuttivi ta' rispons parzjali jew rispons shiħ stmati b'BICR fi żmien xahrejn sa 6 xhur matul il-fażi ta' trattament ta' 24 ċiklu.

^b Pazjenti li ma kellhomx stima b'MRI wara l-linja bażi jew l-ebda rispons oġġettiv ikkonfermat għew trattati bħala persuni li ma rrispondewx.

^c Miksub bl-użu tal-approċ Clopper-Pearson.

^d It-tul ta' żmien tar-rispons (limitu tat-teħid tad-*data*, Ġunju 2024) għie stmat bl-approċ Kaplan-Meier.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali għie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' mirdametininib giet studjata f'individwi f'saħħithom, pazjenti b'PN NF1, u pazjenti b'kanċer avvanzat.

Assorbiment

Wara doži orali multipli b'2 mg/m² darbtejn kuljum, il-medja ġeometrika [koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV, *coefficient of variation*) ġeometrika %] is-C_{max} u l-AUC_{last} fil-partecipanti adulti b'PN NF1 kienu 188 (52%) ng/mL u 431 (43%) ng × siegħa/mL, rispettivament. Wara għoti ta' doži mill-ħalq, mirdametininib ipproduċa l-oġla konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss (T_{max}) madwar siegħa wara d-doża.

Effett tal-ikel

F'individwi f'saħħithom b'doża waħda ta' 20 mg, l-għoti ta' mirdametininib flimkien ma' ikla b'ħafna xaham u ħafna kaloriji wassal għal C_{max} bi 43% aktar baxx, filwaqt li l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC, *area under the concentration-time curve*) ma nbidlitx b'mod sinifikanti (AUC_{inf} naqset b'7%). Iż-żmien biex tintlaħaq l-oġla konċentrazzjoni (T_{max}) iddewwem b'madwar 3 sigħat. L-effett fuq is-C_{max} mhuwiex meqjus rilevanti b'mod kliniku minħabba n-nuqqas ta' effett fuq l-esponiment totali.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 4 mg mirdametininib [¹⁴C] f'individwi f'saħħithom, il-medja tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' mirdametininib kien 255 L. L-irbit mal-proteini tal-plażma fil-bniedem huwa ta' >99%. Il-biċċa l-kbira ta' mirdametininib jinrabit mal-albumina tas-serum (>99%). L-irbit mal-glikoproteina α1-acid (AAG, *α1-acid glycoprotein*) varja minn 17.2% sa 54.3%. Il-proporzjon tad-demem/plażma għal mirdametininib huwa 0.61.

Bijotrasformazzjoni

Mirdametininib huwa metabolizzat ħafna permezz ta' glukuronidazzjoni, idroliżi, u ossidazzjoni permezz tal-enzimi uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) u carboxyl esterase (CES), li jwasslu għal M22 (metabolit O-glucuronide sekondarju) u M15 (metabolit ta' carboxylic acid), rispettivament. Anqas minn 10% jitneħħa mhux mibdul.

Interazzjonijiet

L-effett ta' mirdametininib fuq l-enzimi CYP450

In vitro, mirdametininib, M15, u M22 mhumieks inibituri ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4. Mirdametininib u M22 ma jinibixxux CYP2C8 jew CYP2C9. M15 huwa inibitur ta' CYP2C8 u CYP2C9 *in vitro*, madankollu hemm potenzjal baxx għal inibizzjoni f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. *In vitro*, mirdametininib mhuwiex induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19. Mirdametininib huwa induttur ta' CYP3A4 *in vitro*, madankollu hemm possibbiltà baxxa għal induzzjoni ta' CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

L-effett ta' mirdametininib fuq UDP glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro, mirdametininib mhuwiex inibitur tal-isoformi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, jew UGT2B15 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. *In vitro*, M15 ma kienx inibitur tal-isoformi UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15, jew UGT2B17. M15 huwa inibitur ta' UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, madankollu hemm potenzjal baxx għal inibizzjoni f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effett ta' mirdametininib fuq it-trasportaturi tal-medicina

In vitro, mirdametininib u M15 ma jinibixxux it-trasportaturi il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), il-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K.

In vitro, M22 ma jinibixxix it-trasportaturi P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2K. Abbażi ta' studji *in vitro*, M22 jinibixxi BCRP, OATP1B1, u OATP2B1, madankollu r-rilevanza klinika ta' dawn l-effetti ma tistax tiġi stabbilita minhabba incertezzi rigward il-koncentrazzjonijiet massimi tal-plażma ta' M22 u l-irbit tiegħu mal-proteini.

Abbażi ta' studji *in vitro*, mirdametininib huwa sustrat għat-trasportaturi BCRP u P-gp u M15 huwa sustrat għal BCRP, iżda x'aktarx li mhumiex rilevanti b'mod kliniku.

Eliminazzjoni

F'individwi adulti f'saħħithom, wara doża waħda ta' 4 mg mirdametininib radjutikkettat, 68% tad-doża ġiet irkuprata mill-awrina (0.7% mhux mibdula) filwaqt li 27% ġiet irkuprata mill-ippurgar (8.7% mhux mibdula fl-awrina u fl-ippurgar). Il-medja tal-*half life* terminali hija 28 siegħa. It-tneħħija sistemika apparenti (CL/F) hija 6.34 L/siegħa.

Linearità

Esponimenti għal mirdametininib, kif imkejla mis- C_{max} u l-AUC_{tau}, b'mod ġenerali jżiedu fi proporzjon mad-doża minn 1 mg QD/BID sa 30 mg BID. Relazzjoni lineari bejn id-doża u l-esponiment ġiet verifikata permezz ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq il-varjazzjoni tad-doża minn 1 mg sa 20 mg mirdametininib BID. Il-medja tal-proporzjon tal-akkumulazzjoni varjat minn 1.1 sa 1.9 fil-livelli kollha minn 1 sa 30 mg.

Koncentrazzjonijiet fl-istat fiss f'pazjenti b'PN NF1 jinkisbu f'medja ta' madwar 6 ijiem wara għoti ripetut.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-età (2 sa 86 sena), is-sess u r-razza (72% bojod, 11% suwed jew Amerikani Afrikani, u 12% Asjatiċi) m'affettwawx il-farmakokinetika ta' mirdametininib b'mod sinifikanti.

Indeboliment tal-kliwi

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end stage renal disease*).

Pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina li tindika indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi ipparteċipaw fl-istudji kliniċi ta' mirdametininib. Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni tissuġġerixxi li indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi (kif stmat bit-tneħħija tal-kreatinina) ma jimpattawx l-esponiment ta' mirdametininib.

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Analizi farmakokinetiċi ta' popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied ma jindikaw l-ebda effetti ta' sinifikat fuq l-esponiment.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku tat-tfal jixbah lil dak tal-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq il-ġeni/Hila li jikkawża kanċer

Mirdametininib ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fl-assaġġ tal-mutazzjoni batterjali bil-maqlub (Ames) jew fl-assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromosoma tal-limfoċit uman iżda kien ekwivoku fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleju u fl-istudju *in vivo* ta' aberrazzjoni tal-kromosomi fil-firien. Riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni fil-bniedem ma jistax jiġi eskluż bil-firxa tal-esponiment kliniku.

Mirdametininib ma kkawżax kanċer fi grieden transġeniċi bid-doża ta' 5 mg/kg/jum (3 darbiet aktar mill-esponiment fil-bniedem). Minhabba li ma jistax jiġi eskluż riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni fil-bniedem b'esponiment kliniku u l-istudju ta' sentejn dwar il-hila li jikkawża kanċer fil-far isir b'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku, ma jistax jiġi eskluż riskju għall-hila li jikkawża kanċer.

Tossiċità minn doži ripetuti

Fi studji ta' tossiċità minn doži ripetuti mill-ħalq li damu sa 3 xhur li saru fil-firien u fil-klieb, it-tossiċitajiet primarji minhabba inibizzjoni ta' MEK kienu fil-ġilda u fil-passaġġ GI b'doži aktar baxxi mill-esponiment tal-bniedem. Fl-istudju ta' 3 xhur fil-far b'mirdametininib, b'doži bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-esponiment tal-bniedem, il-frien urew displasja fil-parti ta' tkabbir epifisjali tal-ghadma femorali, ipoċellularità metafisjali tal-mudullun tal-ghadam it-twil, u thaxxin metafisjali tat-trabekuli tal-ghadam it-twil. Firien irġiel kienu aktar sensitivi għal dawn l-effetti. Dawn l-effetti fuq l-ghadam ma dehrux fi speċi oħrajn (kleb, xadini jew grieden). Ir-riversibilità tad-displasja fil-parti ta' tkabbir epifisjali ma ġietx evalwata. Fil-firien, mineralizzazzjoni sistemika u sejbiet fl-ghajnejn (opaċitajiet tal-kornea u atrofiya jew tirqiq tal-epitelju tal-kornea) ġew osservati fi studji ta' tossiċità minn doži ripetuti b'doži b'esponiment anqas minn tal-bniedem. Żidiet fl-enzimi tal-fwied (firien) u nekrozi epatoċellulari (firien, grieden u kleb) kienu osservati f'esponimenti simili għall-esponiment kliniku. Fi studju ta' ġimagħtejn fix-xadini cynomolgus, ġiet osservata tossiċità fil-marrara b'esponimenti >2.5 drabi aktar mill-esponiment tal-bniedem.

Effetti fuq is-CNS ġew osservati fil-klieb fl-istudju ta' 3 xhur b'esponimenti madwar 1.5 drabi aktar mill-esponiment uman; dawn l-effetti fil-klieb, inkluż bilanċ indebolit u rogħda, kienu reversibbli u ma kienx hemm korrelatat mikroskopiku.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien irġiel u nisa, mirdametininib b'doża sa 1.0 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-esponiment uman bid-doża rrakkomandata abbażi tal-AUC) m'affettwax l-eżekuzzjoni tat-tgħammir jew il-fertilità fiż-żewġ sessi. Fi studju ta' 3 xhur ta' tossiċità minn doži ripetuti fil-firien, mirdametininib ikkawża tnaqqis fil-piż tal-organu tal-ovarju u zieda fiċ-ċesti follikulari assoċjati ma' tnaqqis fin-numru ta' corpora lutea b'doži ≥ 0.3 mg/kg/jum (0.5 drabi l-esponiment uman), kif ukoll ipoċellularità testikulari u tnaqqis fil-piż tal-epididimi b'1 mg/kg/jum (2.1 drabi l-esponiment uman).

Fi studji preliminari dwar tossiċità fl-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien u l-fniek tqal, għoti ta' doži ta' mirdametininib mill-ħalq ikkaġunaw telf wara l-impjantazzjoni (assorbiment lura bikri u lejn it-tmien) u tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu b'esponimenti inqas mill-esponiment tal-bniedem bid-doża rrakkomandata. Fl-istudju preliminari fil-far, fetu wieħed kellu malformazzjonijiet tas-saqajn b'doži 3.6 drabi oghla mid-doża rrakkomandata fil-bniedem. Ma sarux studji definittivi dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu u dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid b'mirdametininib.

Fototossiċità

Mirdametininib kien ekwivoku f'assaġġ *in vitro* ta' fototossiċità tal-fibroblast fil-ġurdien b'konċentrazzjonijiet b'mod sinifikanti oghla minn esponimenti kliniċi u ma nżammx fil-ġilda u fl-ghajnejn tal-firien, li jindika li hemm risku baxx ta' fototossiċità f'pazjenti li jkunu qed jiehdu mirdametininib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Sucralose (E955)
Magnesium stearate (E572)

Togħma ta' gheneb

Likwidu mnixxef tal-glukożju
Togħma naturali
Lamtu tal-qamħirrun modifikat (E1422)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin
Sitt sigħat wara li xxerred il-pillola(i) fl-ilma.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen taħt it-30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*), magħluq b'għatu reżistenti għall-ftuħ mit-tfal u sigill tal-fojl tal-aluminju imwahnal b'induzzjoni. Il-fliexken fihom molla tat-tajjar.

Kartuna waħda fiha flixxun wieħed ta' 42 jew 84 pillola li jixterdu.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni tas-suspensjoni orali

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ixerrdu kompletament in-numru ta' pilloli li jixterdu/pillola li tixtered ordnat b'ricetta f'ammont żgħir ta' ilma għax-xorb (madwar 5 sa 10 mL) f'tazza tad-doża, jekk id-doża se tingħata bħala suspensjoni orali. Il-likwidu għandu jithawwad bil-mod sakemm ma jibqax ċapep u jingħata mill-ħalq. Inkella, il-likwidu jista' jingħibed f'siringa tal-ħalq u jingħata.

Għoti tas-suspensjoni orali permezz ta' tazza għall-għoti tad-doża

Wara li s-suspensjoni tinbela' mit-tazza għall-għoti tad-doża jew mis-siringa tal-ħalq, it-tazza għall-għoti tad-doża (jew is-siringa) għandha titlaħlah bi f'tit iehor ilma tax-xorb (madwar 5 sa 10 mL) li jingħata biex jiġi aċċertat li tkun ittiegħet id-doża kollha. Id-doża għandha tiġi ppreparata biss bl-ilma.

Għoti ta' suspensjoni orali permezz tat-tubu enterali għall-ikel

F'każ ta' għoti permezz ta' tubu enterali għall-ikel, għandu jintgħażel pajp gastriku jew nasogastriku adattat disponibbli b'mod kummerċjali (tubu Franċiż 8 jew ikbar) minn professjonist fil-kura tas-saħħa. Tubi enterali għall-ikel magħmulin minn polyvinylchloride (PVC) u polyurethane (PUR) intwerew li huma kompatibbli mas-suspensjoni orali. Is-suspensjoni orali għandha tingibed għal go siringa wara li tixtered f' 5-10 mL ta' ilma kif deskritt fuq u injettata got-tubu enterali għall-ikel bis-siringa mqegħda orizzontali. Wara l-għoti tas-suspensjoni orali, iġbed 5-10 mL ta' ilma oħra gos-siringa u mbotta minn got-tubu għall-ikel biex taċċerta ruħek li l-medicina li jkun għad fadal ingħatat lill-pazjent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Lulju 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83
L-Irlanda

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' mirdametini fit-trattament ta' newrofibromi plexiform (PN, <i>plexiform neurofibromas</i>) bis-sintomi, li ma jistgħux jitnehhew b'operazzjoni, f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, <i>neurofibromatosis type 1</i>) li għandhom minn sentejn 'il fuq, l-MAH għandu jissottometti analiżi aġġornata tal-istudju MEK-NF-201 b'data <i>cut-off</i> ta' 22 Diċenbru 2028 li se tipprovdi segwitu addizzjonali ta' 5 snin.	Ġunju 2029
Studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mingħajr intervent (PASS): Sabiex tiġi kkonfermata s-sigurtà fit-tul ta' mirdametini, fit-trattament ta' newrofibromi plexiform (PN, <i>plexiform neurofibromas</i>) bis-sintomi, li ma jistgħux jitnehhew b'operazzjoni, f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, <i>neurofibromatosis type 1</i>) li għandhom minn sentejn 'il fuq, l-MAH għandu jopera u jissottometti r-riżultati ta' studju magħmul f'pazjenti b'NF1 li ġew mogħtija riċetta għal mill-inqas doża waħda ta' mirdametini u li meta nbeda mirdametini għandhom minn sentejn 'il fuq.	Awwissu 2033

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAPSULI 1 MG KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
42 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Tkissirx, tfarrak jew toġħmod il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen taht it-30°C
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1950/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ezmekly 1 mg kapsula

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KAPSULI 1 MG TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg kapsuli
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 1 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli
42 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Tkissirx, tfarrakx jew toghmod il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen taht it-30°C
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Europe B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1950/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAPSULI 2 MG KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 2 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
42 kapsula iebsa
84 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Tkissirx, tfarrak jew toġħmod il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen taħt it-30°C
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1950/004 42 kapsula iebsa
EU/1/25/1950/005 84 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ezmekly 2 mg kapsula

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KAPSULI 2 MG TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 2 mg kapsuli
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 2 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli
42 kapsula
84 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Tkissirx, tfarrakx jew toġħmod il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen taħt it-30°C
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Europe B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1950/004 42 kapsula

EU/1/25/1950/005 84 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PILLOLI LI JINXTERDU 1MG KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg pilloli li jinxterdu
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinxtered fiha 1 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered
42 pillola li jinxterdu
84 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Ibلاغħha shiħa jew xerred fl-ilma.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen taħt it-30°C
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1950/001 42 pillola li jinxterdu
EU/1/25/1950/002 84 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ezmekly 1 mg pilloli li jinterdu

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
PILLOLI LI JINXTERDU 1MG TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ezmekly 1 mg pilloli li jinxterdu
mirdametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinxtered fiha 1 mg mirdametinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered
42 pillola li jinxterdu
84 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Ibلاغħha shiħa jew xerred fl-ilma.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen taħt it-30°C
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Europe B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1950/001 42 pillola li jinxterdu

EU/1/25/1950/002 84 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ezmeky 1 mg kapsuli ibsin

Ezmeky 1 mg kapsuli ibsin

mirdametinib

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel int (jew it-tifel/tifla tiegħek) tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek (jew lit-tifel/tifla tiegħek) biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ezmekly u għalxiex jintuża
2. X'għandek (jew it-tifel/tifla tiegħek) tkun taf qabel ma tiehu Ezmekly
3. Kif għandek tiehu Ezmekly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Ezmekly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ezmekly u għalxiex jintuża

Ezmekly fih is-sustanza attiva mirdametinib, u huwa inibitur ta' protein kinase attivat permezz ta' mitogen (MEK *mitogen-activated protein kinase*).

Ezmekly jintuża għat-trattament ta' newrofibromi plessiformi f'adulti, adolexxenti u tfal ta' sentejn jew iktar li għandhom kundizzjoni ġenetika msejja newrofibromatosi tat-tip 1 (NF1).

Nies li għandhom NF1 għandhom mutazzjoni (bidla) fil-ġene li fih il-kodiċi għall-produzzjoni tal-proteina neurofibromin. Dan iwassal għal nuqqas ta' din il-proteina, li jippermetti lit-tumuri jikbru fuq in-nervituri fil-ġisem. Ezmekly jahdem billi jimblokka ċerti proteini involuti fit-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tat-tumur, u dan hu mistenni li jwassal biex jikkien.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Ezmekly jew għaliex din il-medicina għet ordnata għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek (jew it-tifel/tifla tiegħek) tkun taf qabel ma tiehu Ezmekly

Tihux Ezmekly

- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) allergiku għal mirdametinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Ezmekly, jew jekk isehhu lilek (jew lit-tifel/tifla tiegħek) dawn li ġejjin waqt li qed tiehu Ezmekly. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

- **Problemi tal-ghajnejn**

Ezmekly jista' jikkawża problemi fl-ghajnejn li jistgħu jwasslu li wiehed jagħma (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). Tabib (speċjalista tal-ghajnejn) se jkollu jiċċekkja l-vista tiegħek (il-vista tat-tifel/tifla tiegħek) qabel u b'mod regolari waqt it-trattament. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok vista mċajpra jew kwalunkwe bidliet ohra lill-vista tiegħek waqt it-trattament.

- **Problemi tal-qalb**

Ezmekly jista' jnaqqas l-ammont ta' demm li l-qalb tiegħek tippompja (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). Fl-istudji kliniċi ta' Ezmekly bid-doża rrakkomandata, dan ma kkaġunax sintomi, madankollu tista' thossok ghajjen/a. Ghid lit-tabib tiegħek jekk thossok ghajjen/a. It-tabib tiegħek se jiċċekkja kemm taħdem sew il-qalb tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Ezmekly.

- **Raxx fuq il-ġilda**

Raxx fuq il-ġilda huwa komuni ħafna b'Ezmekly u jista' jsir sever ukoll. Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx fuq il-ġilda li jista' jkun mqabbeż jew simili għall-akne (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar kif timmaniġġja r-raxx tiegħek, inkluż trattament (eż. krema).

- **Tqala**

Ezmekly mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jew il-partner tiegħek issir tqila waqt li qed tiehu din il-mediċina. Ara s-sezzjoni 'Tqala, treddigh u fertilità' hawn taht.

-

It-tfal taht l-età ta' sentejn

Tagħtix Ezmekly lit-tfal iżgħar minn sentejn. Ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Ezmekly

Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż mediċini li ġejjin mill-ħxejjex waqt li qed tirċievi Ezmekly.

Tqala, treddigh u fertilità

Ezmekly mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Jista' jikkawża ħsara lit-tarbija li għada ma twelditx

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Inti jew il-partner tiegħek m'għandhiex tinqabad tqila waqt li qed tiehu din il-mediċina. Jekk tista' tinqabad tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-twelid). Ara 'Kontraċezzjoni – informazzjoni għal nisa u irġiel' aktar 'l isfel.

Jekk inti jew il-partner tiegħek tinqabad tqila, għid minnufih lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni – informazzjoni għal nisa u irġiel

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu din il-mediċina u għal 6 xhur wara l-aħħar doża. Jekk inti raġel u l-partner tiegħek tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu din il-mediċina u għal 3 xhur wara l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Ezmekly inaqqas kemm jahdmu sew il-kontraċettivi ormonali. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew il-partner tiegħek qed tuża kontraċettivi ormonali, peress li t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tużaw żewġ tipi ta' kontroll tat-twelid (eż. condoms).

Treddigh

Mhux magħruf jekk Ezmekly jgħaddix fil-ħalib tal-omm. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. Treddax jekk qed tiehu Ezmekly u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ezmekly.

Fertilità (il-kapaċità li jkollok it-tfal)

Ezmekly jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tibda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ezmekly jista' jikkawża effetti sekondarji, inkluż gheja kbira (thossok għajjen/a jew debboli) u vista mċajpra (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'), li jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Issuqx jew thaddem magni jekk thossok għajjen jew għandek problemi bil-vista tiegħek (bħal vista mċajpra).

Ezmekly fih is-sodium

Kull kapsula fiha inqas minn 23 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel), jiġifieri tista' tgħid li hija essenzjalment 'nieqsa mill-melħ'.

3. Kif għandek tiehu Ezmekly

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik (jew għat-tifel/tifla tiegħek) abbażi tat-tul u l-piż tiegħek. Id-doża massima rrakkomandata hija ta' 8 mg kuljum (4 mg kull 12-il siegħa). It-tabib se jgħidlek kemm għandek tiehu kapsuli ta' Ezmekly.

Kif għandek tiehu

- Hu Ezmekly mill-halq darbtejn kuljum, xi 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin. Għandek tiehu din il-medicina kuljum għal 21 jum u mbagħad tieqaf teħodha għal 7 ijiem. Kull perjodu ta' 28 jum jissejjah ċiklu ta' trattament.
- Hu Ezmekly mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma.
- Togħmodx, tkissirx jew tiftaħ il-kapsuli
- Tista' tkompli tiehu din il-medicina f'ċikli ta' trattament sakemm il-marda tmur għall-aġħar jew l-effetti sekondarji ma jibqgħux iżjed aċċettabbli. Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- Ezmekly huwa disponibbli wkoll bħala pillola li tinxtered. It-tabib tiegħek se jiddetermina l-formulazzjoni korretta għalik.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) m'intix f'sikteġ wara li tiehu Ezmekly

Jekk inti m'intix f'sikteġ (tirremetti) f'kwalunkwe ħin wara li tiehu Ezmekly, tiħux doża żejda. Hu d-doża li jmiss fil-ħin normali.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tiehu Ezmekly aktar milli suppost

Jekk haġt aktar Ezmekly milli suppost, ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiehu Ezmekly

Jekk tinsa tiehu doża ta' Ezmekly, aqbez id-doża li tlift u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin normali. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tieqaf tiehu Ezmekly

Tiqafx tiehu Ezmekly sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek għax il-kundizzjoni tiegħek tista' tmur għall-aġħar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament b'Ezmekly sakemm is-sintomi jmorru għall-aħjar u/jew inaqqas id-doża li qed tirċievi (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tiegħu").

Effetti sekondarji serji

Problemi fl-għajnejn (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Ezmekly jista' jikkawża problemi fl-għajnejn fl-adulti u fit-tfal. Uħud minn dawn il-problemi fl-għajnejn jistgħu jwasslu għall-imblokkar tal-vina li tneħhi d-demm mill-għajn (okklużjoni tal-vina retinali) jew id-distakk ta' saffi differenti tal-għajn (distakk tal-epitelju pigmentari retinali). Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk ikollok vista mċajpra jew xi bidliet oħra fil-vista tiegħek waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex twaqqaf il-mediċina jew jibagħtek għand speċjalista, jekk tiżviluppa sintomi li jinkludu:

- vista mċajpra
- bidliet oħra fil-vista (bhal vista mnaqqsa, tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek)

Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Adulti

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- raxx fil-ġilda b'żona ċatta b'kulur differenti jew bil-hotob mqabbżin simili għall-akne (dermatite akneiformi)
- dijarea
- zieda fil-livelli ta' kreatina fosfokinasi fid-demm, enzima li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli
- thossok ma tiflahx (dardir)
- tkun ma tiflahx (rimettar)
- uġiġh fil-muskoli jew fl-għadam
- thossok għajjen/a, debboli jew b'nuqqas ta' enerġija (għeja kbira)
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- stitikezza
- raxx
- uġiġh ta' ras
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied kif muri fit-testijiet tad-demm
- nefha fl-idejn jew fis-saqajn (edima periferali)
- tnaqqis fil-kwantità ta' demm li l-qalb qed tippompja (tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigh 'il barra mill-ventriklju tax-xellug)
- ġilda xotta
- ħakk
- telf jew tiħfif tax-xagħar (alopecja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fil-livelli tan-newtrofilu u lewkoċiti fid-demm (tipi ta' ċelloli bojod fid-demm li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet)
- feriti fil-ħalq (stomatite)
- ħalq xott
- infezzjoni madwar id-dwiefer (paronikja)
- raxx fil-ġilda li tkun xotta jew bil-ħakk (ekzema)

- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- tibdil fit-tessut tax-xagħar

Pedjatrija

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- żieda fil-livelli ta' kreatina fosfokinasi fid-demmm, enzima li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skeletriċi
- dijarea
- raxx fil-ġilda b'żona ċatta b'kulur differenti jew bil-hotob mqabbżin simili għall-akne (dermatite akneiformi)
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-għadam
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- tnaqqis fil-kwantità ta' demm li l-qalb qed tippompja (tnaqqis fil-frazzjoni li tintefa' 'il barra)
- uġiġħ ta' ras
- raxx
- infezzjoni madwar id-dwiefer (paronikja)
- tnaqqis fil-livelli tan-newtrofili u lewkoċiti fid-demmm (tipi ta' ċelloli bojod fid-demmm li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet)
- feriti fil-ħalq (stomatite)
- żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied kif muri fit-testijiet tad-demmm
- ġilda xotta
- telf jew tihfif tax-xagħar (alopecja)
- raxx fil-ġilda li tkun xotta jew bil-ħakk (ekzema)
- ħakk
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- thossok għajjen/a, debboli jew b'nuqqas ta' enerġija (għeja kbira)
- stitikezza

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tibdil fit-tessut tax-xagħar
- nefha fl-idejn jew fis-saqajn (edima periferali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ezmekly

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen taħt it-30°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ezmekly

Is-sustanza attiva hi mirdametinib.

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 1 mg ta' mirdametinib.

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 2 mg ta' mirdametinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium (E468) (ara sezzjoni 2 'Ezmekly fih is-sodium')

Magnesium stearate (E572)

Qoxra tal-kapsula

Gelatin (E441)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Brilliant blue (E133)

Linka għall-istampar

Potassium hydroxide (E525)

Propylene glycol (E1520)

Ilma ppurifikat

Shellac (E904)

Titanium dioxide (E171)

Kif jidher Ezmekly u l-kontenut tal-pakkett

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin (kapsuli)

Kapsula li tikkonsisti minn parti prinċipali opaka ta' kulur aħdar ċar u b'kappa b' 'MIR 1 mg' ipprintjat b'linka bajda fuq il-kappa.

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin (kapsuli)

Kapsula li tikkonsisti minn parti prinċipali opaka ta' kulur abjad u b'kappa opaka ta' kulur aħdar-blu b' 'MIR 2 mg' ipprintjat b'linka bajda fuq il-kappa.

Ezmekly jiġi ppakkjat fi fliexken tal-plastik, b'sikurezza ta' għotjien reżistenti għat-tfal u sigilli ta' induzzjoni magħmula mill-fojl tal-aluminju.

Ezmekly 1 mg kapsuli ibsin jiġu f'kaxxa tal-kartun li fiha flixxun wieħed ta' 42 kapsula.

Ezmekly 2 mg kapsuli ibsin jiġu f'kaxxa tal-kartun li fiha flixxun wieħed ta' 42 jew 84 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

In-Netherlands

Manifattur

Mias Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83
L-Irlanda

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

<-----

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Ezmeky 1 mg pilloli li jinxterdu mirdametinib

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel int (jew it-tifel/tifla tiegħek) tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek (jew lit-tifel/tifla tiegħek) biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ezmekly u għalxiex jintuża
2. X'għandek (jew it-tifel/tifla tiegħek) tkun taf qabel ma tiehu Ezmekly
3. Kif għandek tiehu Ezmekly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Ezmekly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ezmekly u għalxiex jintuża

Ezmekly fih is-sustanza attiva mirdametinib, u huwa inibitur tal-kinasi tal-proteina attivat permezz ta' mitogen (MEK *mitogen-activated protein kinase*).

Ezmekly jintuża għat-trattament ta' newrofibromi plessiformi f'adulti, adolexxenti u tfal ta' sentejn jew iktar li għandhom kundizzjoni ġenetika msejja newrofibromatosi tat-tip 1 (NF1).

Nies li għandhom NF1 għandhom mutazzjoni (bidla) fil-gene li fih il-kodiċi għall-produzzjoni tal-proteina neurofibromin. Dan iwassal għal nuqqas ta' din il-proteina, li jippermetti lit-tumuri jikbru fuq in-nervituri fil-ġisem. Ezmekly jaħdem billi jimblokka ċerti proteini involuti fit-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tat-tumur, u dan hu mistenni li jwassal biex jiċkien.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Ezmekly jew għaliex din il-medicina għet ordnata għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek (jew it-tifel/tifla tiegħek) tkun taf qabel ma tiehu Ezmekly

Tihux Ezmekly

- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) allergiku għal mirdametinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Ezmekly, jew jekk isehhu lilek (jew lit-tifel/tifla tiegħek) dawn li ġejjin waqt li qed tiehu Ezmekly. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Problemi tal-ghajnejn

Ezmekly jista' jikkawża problemi fl-ghajnejn li jistghu jwasslu li wiehed jagħma (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). Tabib (speċjalista tal-ghajnejn) se jkollu jiċċekkja l-vista tiegħek (il-vista tat-tifel/tifla tiegħek) qabel u b'mod regolari waqt it-trattament. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok vista m'ajpra jew kwalunkwe bidliet oħra lill-vista tiegħek waqt it-trattament.

Problemi tal-qalb

Ezmekly jista' jnaqqas l-ammont ta' demm li l-qalb tiegħek tippompja (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). Fl-istudji kliniċi ta' Ezmekly bid-doża rrakkomandata, dan ma kkaġunax sintomi, madankollu tista' thossok għajjen/a. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok għajjen/a. It-tabib tiegħek se jiċċekkja kemm taħdem sew il-qalb tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Ezmekly.

Raxx fuq il-ġilda

Raxx fuq il-ġilda huwa komuni ħafna b'Ezmekly u jista' jsir sever ukoll. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx fuq il-ġilda li jista' jkun mqabbeż jew simili għall-akne (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar kif timmanigġja r-raxx tiegħek, inkluż trattament (eż. krema).

Tqala

Ezmekly mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jew il-partner tiegħek issir tqila waqt li qed tiehu din il-mediċina. Ara s-sezzjoni 'Tqala, treddigh u fertilità' hawn taht.

It-tfal taht l-età ta' sentejn

Tagħtix Ezmekly lit-tfal iżgħar minn sentejn. Ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ezmekly

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż mediċini li ġejjin mill-ħxejjex waqt li qed tirċievi Ezmekly.

Tqala, treddigh u fertilità

Ezmekly mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Jista' jikkawża ħsara lit-tarbija li għada ma twelidix

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Inti jew il-partner tiegħek m'għandhiex tinqabad tqila waqt li qed tiehu din il-mediċina. Jekk tista' tinqabad tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-twelid). Ara 'Kontraċezzjoni – informazzjoni għal nisa u irġiel' aktar 'l isfel.

Jekk inti jew il-partner tiegħek tinqabad tqila, għid minnufih lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni – informazzjoni għal nisa u irġiel

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu din il-mediċina u għal 6 xhur wara l-aħħar doża. Jekk inti raġel u l-partner tiegħek tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu din il-mediċina u għal 3 xhur wara l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Ezmekly inaqqas kemm jaħdmu sew il-kontraċettivi ormonali. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew il-partner tiegħek qed tuża kontraċettivi ormonali, peress li t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tużaw żewġ tipi ta' kontroll tat-twelid (eż. kondoms).

Treddigh

Mhux magħruf jekk Ezmekly jgħaddix fil-ħalib tal-omm. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddegħa ma jistax jiġi eskluż. Treddax jekk qed tiehu Ezmekly u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ezmekly.

Fertilità (il-kapaċità li jkollok it-tfal)

Ezmekly jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tibda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ezmekly jista' jikkawża effetti sekondarji, inkluż gheja kbira (thossok għajjen/a jew debboli) u vista mċajpra (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'), li jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Issuqx jew thaddem magni jekk thossok għajjen jew għandek problemi bil-vista tiegħek (bħal vista mċajpra).

Ezmekly fih is-sodium

Kull pillola li tinxtered fiha inqas minn 23 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel), jiġifieri tista' tghid li hija essenzjalment 'nieqsa mill-melħ'.

3. Kif għandek tieġu Ezmekly

Dejjem għandek tieġu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieġu

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik (jew għat-tifel/tifla tiegħek) abbażi tat-tul u l-piż tiegħek. Id-doża massima rrakkomandata hija ta' 8 mg kuljum (4 mg kull 12-il siegħa). It-tabib se jgħidlek kemm għandek tieġu pilloli ta' Ezmekly.

Kif għandek tieġu

- Hu Ezmekly mill-ħalq darbtejn kuljum, xi 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin. Għandek tieġu din il-mediċina kuljum għal 21 jum u mbagħad tieqaf teħodha għal 7 ijiem. Kull perjodu ta' 28 jum jissejjaħ ċiklu ta' trattament.
- Hu Ezmekly mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Tista' tkompli tieġu din il-mediċina f'ċikli ta' trattament sakemm il-marda tmur għall-aġar jew l-effetti sekondarji ma jibqgħux iżjed aċċettabbli. Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Il-pillola li tinxtered tista' jew:

- 1) Tinbela' sħiħa bl-ilma tax-xorb. Taqsamx il-pilloli.

JEW

- 2) Mxerrda fl-ilma tal-vit. Segwi dawn l-istruzzjonijiet dwar kif tinxtered il-pillola:
 - a) Tazza tad-dożaġġ (u siringa ta' 10 mL jekk ikun hemm bżonn), ipprovduta mit-tabib jew mill-ispiżjar tiegħek, tista' tintuża biex tipprepara u tagħti l-mediċina.
 - b) Xerred in-numru ordnat ta' pilloli li jinxterdu f'ammont żgħir (xi 5-10 mL) ta' ilma tax-xorb fit-tazza tad-dożaġġ.
 - c) Hawwad bil-mod sabiex ma jibqgħu ebda ċapep. Oqgħod attent/a biex ma ttajjarx xi mediċina. Il-mediċina se tkun bajda u opaka.
 - d) Hu l-mediċina li ppreparajt mill-ħalq. Tista' wkoll tiġbed il-mediċina mit-tazza tad-dożaġġ għal go siringa u tagħtiha bis-siringa.
 - e) Wara li tibla' s-suspensjoni, tista' tibqa' xi mediċina (residwu) fit-tazza tad-dożaġġ jew fis-siringa li jkun diffiċli biex tara.
 - f) Laħlah il-kontenitur b'ammont żgħir ieħor (xi 5-10 mL) ta' ilma tax-xorb u ħudu.
 - g) Ilma biss għandu jintuża biex ixxerred il-pillola li tinxtered.

JEW

- 3) Mogħtija permezz ta' tubu tal-ikel
 - a) Dejjem kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tagħti s-suspensjoni ta' Ezmekly permezz ta' tubu tal-ikel. It-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar għandu jurik kif tagħti s-suspensjoni ta' Ezmekly permezz ta' tubu tal-ikel.

- b) Is-suspensjoni ta' Ezmekly tista' tinghata permezz ta' tubu tal-ikel nasogastriku (NG) jew gastriku (G) ta' daqs French 8 jew ikbar.
- c) Uża biss tubi tal-ikel magħmula minn polyvinylchloride (PVC) jew polyurethane (PUR).
- d) Jista' jkollok bżonn ta' adapter ENFIT biex tqabbad is-siringa mat-tubu tal-ikel.
- e) Segwi l-istruzzjonijiet aktar 'il fuq biex ixxerred il-pilloli b'mod xieraq.
- f) Wara li xxerred il-pillola f'5-10 mL ta' ilma, is-suspensjoni orali għandha tingibed mit-tazza tad-dożagġ għal go siringa.
- g) Imbotta bil-mod is-suspensjoni għal got-tubu tal-ikel waqt li żżomm is-siringa f'pożizzjoni orizzontali.
- h) Uża 5-10 mL ohra ta' ilma biex tlahlah it-tazza u iġbed dik it-tlahliha gos-siringa u bil-mod imbotta għal got-tubu tal-ikel.
- i) Lahlah it-tubu tal-ikel skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur eżatt qabel u wara li tagħti s-suspensjoni ta' Ezmekly.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) m'intix f'siktek wara li tiehu Ezmekly

Jekk inti m'intix f'siktek (tirremetti) f'kwalunkwe hin wara li tiehu Ezmekly, tihux doża żejda. Hu d-doża li jmiss fil-hin normali.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tiehu Ezmekly aktar milli suppost

Jekk hadt aktar Ezmekly milli suppost, ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiehu Ezmekly

Jekk tinsa tiehu doża ta' Ezmekly, aqbez id-doża li tlift u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin normali. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tieqaf tiehu Ezmekly

Tiqafx tiehu Ezmekly sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek għax il-kundizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' jinterrompi t-trattament b'Ezmekly sakemm is-sintomi jmorru għall-aħjar u/jew inaqas id-doża li qed tircievi (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tiehu").

Effetti sekondarji serji

Problemi fl-għajnejn (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Ezmekly jista' jikkawża problemi fl-għajnejn fl-adulti u fit-tfal. Uħud minn dawn il-problemi fl-għajnejn jistgħu jwasslu għall-imblokkar tal-vina li tneħhi d-demmm mill-għajn (okklużjoni tal-vina retinali) jew id-distakk ta' saffi differenti tal-għajn (distakk tal-epitelju pigmentari retinali). Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk ikollok vista mċajpra jew xi bidliet ohra fil-vista tiegħek waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex twaqqaf il-medicina jew jibagħtek għand speċjalista, jekk tiżviluppa sintomi li jinkludu:

- vista mċajpra
- bidliet ohra fil-vista (bhal vista mnaqqsa, tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek)

Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Adulti

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- raxx fil-ġilda b'żona ċatta b'kulur differenti jew bil-hotob mqabbżin simili għall-akne (dermatite akneiformi)
- dijarea
- żieda fil-livelli ta' kreatina fosfokinasi fid-demmm, enzima li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-għadam
- thossok għajjen/a, debboli jew b'nuqqas ta' enerġija (għeja kbira)
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- stitikezza
- raxx
- uġiġħ ta' ras
- żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied kif muri fit-testijiet tad-demmm
- nefħa fl-idejn jew fis-saqajn (edima periferali)
- tnaqqis fil-kwantità ta' demmm li l-qalb qed tippompja (tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra mill-ventriklu tax-xellug)
- ġilda xotta
- ħakk
- telf jew tiħfif tax-xagħar (alopecja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fil-livelli tan-newtrofili u lewkoċiti fid-demmm (tipi ta' ċelloli bojod fid-demmm li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet)
- feriti fil-ħalq (stomatite)
- ħalq xott
- infezzjoni madwar id-dwiefer (paronikja)
- raxx fil-ġilda li tkun xotta jew bil-ħakk (ekżema)
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- tibdil fit-tessut tax-xagħar

Pedjatrija

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- żieda fil-livelli ta' kreatina fosfokinasi fid-demmm, enzima li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skeletriċi
- dijarea
- raxx fil-ġilda b'żona ċatta b'kulur differenti jew bil-hotob mqabbżin simili għall-akne (dermatite akneiformi)
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-għadam
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- tnaqqis fil-kwantità ta' demmm li l-qalb qed tippompja (tnaqqis fil-frazzjoni li tintefa' 'il barra)
- uġiġħ ta' ras
- raxx
- infezzjoni madwar id-dwiefer (paronikja)
- tnaqqis fil-livelli tan-newtrofili u lewkoċiti fid-demmm (tipi ta' ċelloli bojod fid-demmm li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet)
- feriti fil-ħalq (stomatite)
- żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied kif muri fit-testijiet tad-demmm
- ġilda xotta
- telf jew tiħfif tax-xagħar (alopecja)
- raxx fil-ġilda li tkun xotta jew bil-ħakk (ekżema)

- ħakk
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- thossok għajjen/a, debboli jew b'nuqqas ta' enerġija (għeja kbira)
- stitikezza

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tibdil fit-tessut tax-xagħar
- nefha fl-idejn jew fis-saqajn (edima periferali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ezmekly

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen taħt it-30°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Wara li l-pillola(i) tinxtered(jinxterdu) fl-ilma, is-suspensjoni hija stabbli għal 6 sigħat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ezmekly

Is-sustanza attiva hi mirdametinib.

Kull pillola li tinxtered fiha 1 mg ta' mirdametinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468) (ara sezzjoni 2 'Ezmekly fih is-sodium')
Sucralose (E955)
Magnesium stearate (E572)

Togħma ta' għeneb:

Likwidu ta' glukożju mnixxef
Essenza naturali
Corn starch immodifikat (E1422)
Triacetin (E1518)

Kif jidher Ezmekly u l-kontenut tal-pakkett

Ezmekly 1 mg pilloli li jinxterdu

Pilloli li jinxterdu ovali ta' kulur abjad għal *off-white* ta' 6 x 9 mm, imnaqxxa b' 'S' fuq naħa waħda.

Ezmekly jiġi ppakkjat fi fliexken tal-plastik, b'sikurezza ta' għotjien reżistenti għat-tfal u sigilli ta' induzzjoni magħmula mill-fojl tal-aluminju. Il-fliexken jinkludu molla tat-tajjar.

Ezmekly 1 mg pilloli li jinxtardu jiġu f'kaxxa tal-kartun li fiha flixkun wieħed ta' 42 jew 84 pillola li jinxtardu.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

In-Netherlands

Manifattur

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

L-Irlanda

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

<-----