

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg harde capsules

Ezmekly 2 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezmekly 1 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 2 mg mirdametinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Ezmekly 1 mg harde capsules

Capsule van maat 3 (ongeveer 16 mm × 6 mm) bestaande uit een lichtgroen, ondoorzichtig onderste en bovenste deel, met de opdruk 'MIR 1 mg' in witte inkt op het bovenste deel.

Ezmekly 2 mg harde capsules

Capsule van maat 1 (ongeveer 19 mm × 7 mm) bestaande uit een wit, ondoorzichtig onderste deel en een blauwgroen ondoorzichtig bovenste deel, met de opdruk 'MIR 2 mg' in witte inkt op het bovenste deel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ezmekly als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische en volwassen patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Ezmekly dient te worden gestart door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met NF1-gerelateerde tumoren.

Dosering

De aanbevolen dosering Ezmekly is 2 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*) tweemaal daags (ongeveer om de 12 uur) gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen. De maximale dosis is 4 mg tweemaal daags (zie Tabel 1).

Voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en voor patiënten die de capsules niet in hun geheel kunnen doorslikken, is Ezmekly ook verkrijgbaar als dispergeerbare tablet van 1 mg die kan worden gedispergeerd in water. De aanbevolen dosering voor patiënten met een BSA minder dan 0,40 m² is niet vastgesteld.

Tabel 1: Aanbevolen dosering op basis van lichaamsoppervlak

Lichaamsoppervlak (BSA)	Aanbevolen dosering
0,40 tot 0,69 m ²	1 mg tweemaal daags
0,70 tot 1,04 m ²	2 mg tweemaal daags
1,05 tot 1,49 m ²	3 mg tweemaal daags
≥ 1,50 m ²	4 mg tweemaal daags

Duur van de behandeling

De behandeling met Ezmekly moet worden voortgezet tot progressie van PN of ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een dosis Ezmekly wordt gemist, mag er geen aanvullende dosis worden ingenomen. De patiënt moet doorgaan met de eerstvolgende geplande dosis.

Braken

Als na inname van Ezmekly braken plaatsvindt, mag er geen aanvullende dosis worden ingenomen. De patiënt moet doorgaan met de eerstvolgende geplande dosis. Behandel voorvallen van braken op klinische indicatie, inclusief het gebruik van anti-emetica.

Dosisaanpassingen

Onderbreking en/of dosisverlaging of permanente stopzetting van Ezmekly kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De aanbevolen dosisverlagingen staan vermeld in Tabel 2. Staak de behandeling permanent bij patiënten die Ezmekly niet verdragen na één dosisverlaging.

Tabel 2: Aanbevolen dosisverlagingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Verlaagde dosis	
	Ochtend	Avond
0,40 tot 0,69 m ²	1 mg eenmaal daags	
0,70 tot 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 tot 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Het behandelbeleid voor patiënten in geval van de met dit geneesmiddel geassocieerde bijwerkingen is opgenomen in Tabel 3.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

Ernst van bijwerking^a	Aanbevolen aanpassing dosis Ezmekly
Oogtoxiciteit (zie rubriek 4.4 en 4.8)	
Graad ≤ 2	Behandeling voortzetten. Oftalmologisch onderzoek om de 2 à 4 weken overwegen tot verbetering.
Graad ≥ 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Indien herstel binnen ≤ 14 dagen plaatsvindt, hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2). Indien herstel na > 14 dagen plaatsvindt, stopzetting overwegen.
Asymptomatische loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED)	Behandeling voortzetten. Oftalmische beoordeling dient om de 3 weken te worden uitgevoerd tot verdwijnen.
Symptomatische RPED	Behandeling onderbreken tot verdwijnen. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Retinale veneuze occlusie (RVO)	Behandeling permanent stopzetten.
Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 4.8)	
Asymptomatische, absolute afname in LVEF minder dan 20% ten opzichte van baseline en hoger dan de ondergrens van normaal	Behandeling voortzetten.
Asymptomatische, absolute afname in LVEF van 10% of meer ten opzichte van baseline en lager dan de ondergrens van normaal.	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Bij elke absolute afname in LVEF met 20% of meer ten opzichte van baseline.	Behandeling permanent stopzetten.
Huidtoxiciteit (zie rubrieken 4.4 en 4.8)	
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van graad 1 of 2	Behandeling voortzetten.
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van onverdraagbare graad 2 of graad 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van graad 3 of graad 4	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	
Onverdraagbare graad 2 of graad 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Graad 4	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2). Stopzetting overwegen.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versie 5.0

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn. Klinische gegevens voor patiënten van 65 jaar of ouder zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt er bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis geen dosisaanpassing aanbevolen. Ezmekly is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCL ≥ 15 tot 30 ml/min) en bij patiënten met eindstadium nierfalen (*end stage renal disease*, ESRD). Daarom kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt er bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > ULN tot 1,5 x ULN of totaalbilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN) geen dosisaanpassing aanbevolen. Ezmekly is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Daarom kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezmekly bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ezmekly is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Ezmekly-capsules moeten in hun geheel met drinkwater worden doorgeslikt. Om er zeker van te zijn dat de volledige dosis wordt ingenomen, mag er niet op de capsules worden gekauwd en mogen de capsules niet stukgemaakt of geopend worden.

Voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en voor patiënten die de capsules niet in hun geheel kunnen doorslikken, is Ezmekly ook verkrijgbaar als dispergeerbare tablet van 1 mg die kan worden gedispergeerd in water. Zie de samenvatting van de productkenmerken van Ezmekly dispergeerbare tabletten voor de wijze van toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogtoxiciteit

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze eventuele nieuwe visuele stoornissen moeten melden. retinale veneuze occlusie (RVO) en loslating van retina-pigmentepitheel (RPED) werden vaak gemeld bij volwassen patiënten die Ezmekly kregen toegediend in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Bij kinderen, adolescenten en volwassenen is een uitgebreide oftalmologische evaluatie voorafgaand aan de start van de behandeling, met geregelde tussenpozen tijdens de behandeling en telkens wanneer een patiënt nieuwe of verergerende veranderingen in het gezichtsvermogen, zoals wazig gezichtsvermogen, meldt noodzakelijk. In geval van oculaire bijwerkingen moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken en moet vervolgens, afhankelijk van de ernst van de bijwerking, de dosis worden verlaagd of de behandeling permanent worden stopgezet. Indien RVO wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met mirdametinib permanent worden stopgezet. Indien symptomatische RPED wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen en moet de dosis worden verlaagd wanneer de behandeling wordt hervat. Bij patiënten gediagnosticeerd met RPED zonder verminderde gezichtsscherpte, kan de behandeling worden voortgezet, maar dient oftalmische beoordeling om de 3 weken te worden uitgevoerd tot verdwijnen (zie rubriek 4.2).

Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd

In het ReNeu-onderzoek was bij 16% van de volwassen patiënten en 27% van de pediatrie patiënten sprake van asymptomatische afname in LVEF $\geq 10\%$ ten opzichte van baseline. Alle gevallen van verlaagde LVEF bij volwassen en pediatrie patiënten in de klinische onderzoeken waren asymptomatisch (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde LVEF of met een baseline ejectiefractie beneden de institutionele ondergrens van normaal (LLN) zijn niet bestudeerd. LVEF moet middels echocardiogram worden geëvalueerd vóór de start van de behandeling om de uitgangswaarden vast te stellen, vervolgens elke 3 maanden tijdens het eerste jaar, en daarna op klinische indicatie. Vóór het starten van de behandeling moeten de patiënten een ejectiefractie hebben die boven de institutionele LLN ligt.

Een verlaagde LVEF kan worden aangepakt met onderbreking van de behandeling, verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Huidtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek zijn huidbijwerkingen, waaronder rash/uitslag (acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag), droge huid, pruritus, eczeem en haarveranderingen gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen contact met hun arts of verpleegkundige op te nemen als ze te maken krijgen met huidreacties. Bij de eerste tekenen van huidtoxiciteit dient ondersteunende zorg, bijv. het gebruik van verzachtende crèmes, te worden gestart. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken, de dosis worden verlaagd of de behandeling permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Risico van carcinogeniteit

Een potentieel risico van carcinogeniteit bij de mens kon niet worden uitgesloten bij het klinisch blootstellingsbereik (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Mirdametinib wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (die vruchtbaar zijn) dienen te worden geïnformeerd dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van mirdametinib

Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat mirdametinib wordt gemetaboliseerd door meerdere uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)- en carboxylesterase (CES)-enzymen. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van een sterke inductor en remmer van deze enzymen te beoordelen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer mirdametinib gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze deze enzymen induceren of remmen: probenecide, diclofenac (UGT-remmers), rifampicine (UGT-inductor) (zie rubriek 5.2).

Effect van mirdametinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva

Het effect van mirdametinib op de blootstelling aan systemisch werkende hormonale anticonceptiva is niet geëvalueerd. Daarom moet het gebruik van een aanvullende barrièremethode worden aanbevolen aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken (zie rubriek 4.6).

Effecten van maagzuurremmers op mirdametinib

De combinatie van mirdametinib met protonpompremmers, antacida of H₂-receptorantagonisten is naar verwachting niet klinisch betekenisvol, aangezien mirdametinib niet op pH-afhankelijke wijze oplost. Ezmekly kan zonder beperkingen gelijktijdig worden gebruikt met middelen die de pH van de maag modificeren (d.w.z. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd dat Ezmekly schadelijk kan zijn voor een foetus, en dat ze niet zwanger mogen worden in de periode dat ze Ezmekly gebruiken. Het wordt aanbevolen vóór het starten van de behandeling een zwangerschapstest uit te voeren bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten (die vruchtbaar zijn) dienen te worden geïnformeerd dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende respectievelijk 6 maanden en 3 maanden na hun laatste dosis. Het effect van mirdametinib op de blootstelling aan systemisch werkende hormonale anticonceptiva is niet geëvalueerd. Daarom moet aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, worden aanbevolen een barrièremethode toe te voegen.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van mirdametinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ezmekly mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Indien een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt die Ezmekly krijgt zwanger wordt, moet zij in kennis worden gebracht van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mirdametinib of de metabolieten ervan in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden stopgezet tijdens de behandeling met Ezmekly en mag de borstvoeding pas worden hervat na 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren heeft Ezmekly mogelijk nadelige invloed op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn. De omkeerbaarheid van de effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij dieren is niet bekend (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het effect van mirdametinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ezmekly heeft mogelijk een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld tijdens de behandeling met mirdametinib (zie rubriek 4.8). Patiënten die te maken krijgen met deze symptomen dienen voorzichtigheid te betrachten in het verkeer of bij het werken met machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de pool met volwassen NF1-patiënten waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (alle graden) acneïforme dermatitis (83%), diarree (55%), misselijkheid (55%), bloed creatinefosfokinase verhoogd (47%), skeletspierstelselpijn (41%), braken (37%) en vermoeidheid (36%). Bijwerkingen die tot stopzetting leidden bij > 1 volwassen patiënt waren acneïforme dermatitis, diarree, misselijkheid, rash en braken. De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld: buikpijn (3%), skeletspierstelselpijn (1,3%) en retinale veneuze occlusie (1,3%).

In de pool met pediatrische NF1-patiënten waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (alle graden) bloed creatinefosfokinase verhoogd (59%), diarree (53%), acneïforme dermatitis (43%), skeletspierstelselpijn (41%), buikpijn (40%), braken (40%) en hoofdpijn (36%). De volgende ernstige bijwerking werd gemeld: skeletspierstelselpijn (1,7%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van mirdametinib is vastgesteld na evaluatie van een samengevoegde veiligheidspopulatie van 75 volwassen en 58 pediatrische patiënten die gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen een dosis van 2 mg/m² tweemaal daags kregen. Deze pool van patiënten bestond uit 114 patiënten (58 volwassenen, 56 kinderen) in ReNeu (de hoofddataset) en 19 patiënten (17 volwassenen, 2 kinderen) in NF-106.

In de pool met volwassenen (N = 75) bedroeg de mediane totale duur van de behandeling met mirdametinib 18,7 maanden (bereik: 0,4 tot 45,6 maanden).

In de pool met kinderen (N = 58, onder wie 32 patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot 11 jaar) bedroeg de mediane totale duur van de behandeling met mirdametinib 21,9 maanden (bereik: 1,6 tot 40,1 maanden).

Tabel 4 bevat de bijwerkingen die zijn vastgesteld in de veiligheidspopulatie.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA. Binnen elke SOC zijn de voorkeurstermen gerangschikt naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 4. In de veiligheidspopulatie gemelde bijwerkingen

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term	Pool met volwassenen (N=75)		Pool met kinderen (N=58)	
		Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
Infecties en parasitaire aandoeningen	Paronychia	Vaak (3%)	-	Zeer vaak (33%)	-
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (16%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (36%)	Vaak (2%)
Oogaandoening en	Wazig gezichtsvermogen	Vaak (9%)	-	Vaak (7%)	-
	Retinale veneuze occlusie	Vaak (3%)	Vaak (1%)	-	-
	loslating van retina-pigmentepitheel (RPED)	Vaak (1%)	-	-	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak (55%)	-	Zeer vaak (53%)	Vaak (5%)
	Misselijkheid	Zeer vaak (55%)	-	Zeer vaak (29%)	-
	Braken	Zeer vaak (37%)	-	Zeer vaak (40%)	-
	Buikpijn ^a	Zeer vaak (20%)	Vaak (4%)	Zeer vaak (40%)	Vaak (3%)
	Constipatie	Zeer vaak (19%)	-	Zeer vaak (10%)	-
	Droge mond	Vaak (7%)	-	-	-
	Stomatitis ^b	Vaak (5%)	-	Zeer vaak (19%)	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acneïforme dermatitis	Zeer vaak (83%)	Vaak (7%)	Zeer vaak (43%)	Vaak (2%)
	Rash/uitslag ^c	Zeer vaak (17%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (33%)	Vaak (2%)
	Droge huid	Zeer vaak (13%)	-	Zeer vaak (17%)	-
	Alopecia	Zeer vaak (12%)	-	Zeer vaak (14%)	-
	Pruritus	Zeer vaak (13%)	-	Zeer vaak (12%)	-
	Eczeem	Vaak (3%)	-	Zeer vaak (14%)	-
	Haarkleurveranderingen	Vaak (1%)	-	Zeer vaak (12%)	-
	Haartextuur abnormaal	Vaak (1%)	-	Vaak (5%)	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelsel pijn ^d	Zeer vaak (41%)	Vaak (7%)	Zeer vaak (41%)	Vaak (2%)

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term	Pool met volwassenen (N=75)		Pool met kinderen (N=58)	
		Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (36%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (12%)	-
	Oedeem perifeer ^e	Zeer vaak (12%)	-	Vaak (5%)	-
Onderzoeken	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	Zeer vaak (47%)	Vaak (3%)	Zeer vaak (59%)	Vaak (5%)
	ASAT verhoogd	Zeer vaak (16%)	-	Vaak (9%)	-
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Zeer vaak (14%)	-	Zeer vaak (24%)	-
	Ejectiefractie verlaagd	Zeer vaak (12%)	-	Zeer vaak (26%)	Vaak (2%)
	Neutrofielentelling verlaagd	Vaak (8%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (30%)	Zeer vaak (11%)
	Leukocytentelling verlaagd	Vaak (7%)	-	Zeer vaak (39%)	-
	ALAT verhoogd	Vaak (7%)	-	Zeer vaak (21%)	-

^a Buikpijn omvat buikpijn en bovenbuikpijn.

^b Stomatitis omvat stomatitis, mondulceratie, aftoide ulcus.

^c Rash/uitslag omvat rash/uitslag, rash maculo-papulair, pustuleuze rash, rash erythemateus, rash papulair, exfoliatieve uitslag, papel, rash vlekkelig, rash pruritus.

^d Skeletspierstelselpijn omvat skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit, rugpijn, skeletspierstelsel borstpijn, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, artralgie, botpijn.

^e Oedeem perifeer omvat perifeer oedeem en perifere zwelling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oogtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek werd retinale veneuze occlusie (RVO) waargenomen bij 3% van de volwassen patiënten, waaronder RVO van graad 3 bij 1,7% van de patiënten, wat resulteerde in permanente stopzetting. Asymptomatische loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED) van graad 1 vond plaats bij 1,7% van de patiënten en werd behandeld zonder aanpassing van de dosering. Gezichtsvermogen wazig werd gemeld door 12% van de volwassen patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van oogtoxiciteit bij volwassenen bedroeg 147 dagen. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 267 dagen. Van deze volwassenen meldde 38% van de patiënten het verdwijnen van hun oogtoxiciteit, terwijl 25% melding maakte van het verdwijnen van voorvallen met sequelae.

Gezichtsvermogen wazig werd gemeld door 7% van de pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van gezichtsvermogen wazig bedroeg 161 dagen bij pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 29 dagen. Alle pediatrie patiënten meldden het verdwijnen van voorvallen van wazig gezichtsvermogen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd

In het ReNeu-onderzoek werd asymptomatische verlaagde LVEF gerapporteerd bij 16% van de volwassenen. Van deze patiënten meldde slechts één een LVEF tot 50%, wat leidde tot stopzetting, gevolgd door terugkeer naar normale waarden. Van de overige volwassen patiënten met een verlaagde LVEF werd bij vijf de behandeling onderbroken en werd bij één patiënt de dosis verlaagd. De mediane tijd tot het eerste optreden van verlaagde LVEF bij volwassenen bedroeg 70 dagen. LVEF verlaagd verdween bij 89% van de volwassen patiënten.

In het ReNeu-onderzoek werd asymptomatische verlaagde LVEF gerapporteerd bij 27% van de pediatrie patiënten. Van deze patiënten meldde één patiënt een LVEF tot < 50%, die naar normale waarden terugkeerde zonder aanpassing van de dosis. Bij één patiënt was sprake van een verlaagde LVEF van graad 3 die zonder dosisaanpassing verdween, en bij een andere patiënt met een verlaagde LVEF van graad 2 werd de behandeling onderbroken. De voorvallen van LVEF verlaagd bij de overige 12 patiënten waren van graad 2 en er werd geen actie ondernomen ten aanzien van de onderzoeksbehandeling in reactie op een van deze voorvallen. De mediane tijd tot het eerste optreden van verlaagde LVEF bij pediatrie patiënten bedroeg 132 dagen. LVEF verlaagd verdween bij 67% van de pediatrie patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Huidtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek traden acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag op bij 90% van de volwassen patiënten. Acneïforme dermatitis en andere vormen van rash van graad 3 traden op bij respectievelijk 9% en 1,7% van de volwassen patiënten. Rash resulteerde bij 10% van de volwassenen in stopzettingen en bij 10% van de volwassenen in dosisverlagingen. De mediane tijd tot het eerste optreden van rash bedroeg 9 dagen bij volwassen patiënten. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 115 dagen. Van deze volwassen patiënten meldden 33 (64%) verdwijning van hun rash, 3 (6%) verdwijning met sequelae en 8 (15%) dat hun rash aan het verdwijnen was.

In het ReNeu-onderzoek traden acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag op bij 70% van de pediatrie patiënten. Acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag van graad 3 traden op bij respectievelijk 1,8% en 1,8%. Rash resulteerde bij 4% van de pediatrie patiënten in stopzettingen en bij 4% van de pediatrie patiënten in dosisverlagingen. Acneïforme dermatitis trad met een hogere frequentie op bij patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar, terwijl de overige vormen van rash zich met een hogere frequentie voordeden bij patiënten in de leeftijd van 2 tot en met 11 jaar. De mediane tijd tot het eerste optreden van rash bij pediatrie patiënten bedroeg 15 dagen. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 155 dagen. Van deze pediatrie patiënten meldden 27 (69%) verdwijning van hun rash en 3 (8%) dat hun rash aan het verdwijnen was (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Skeletspierstelselpijn

In het ReNeu-onderzoek werd skeletspierstelselpijn (waaronder skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit, rugpijn, skeletspierstelsel borstpijn, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, artralgie en botpijn) gemeld door 41% van de volwassen patiënten en 41% van de pediatrie patiënten. Gelijktijdig gebruikte medicatie voor het behandelen van skeletspierstelselpijn omvatte niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, niet-opioïde analgetica en glucocorticoïden. Behandel skeletspierstelselpijn op klinische indicatie.

ASAT en ALAT verhoogd

In het ReNeu-onderzoek werden in het laboratorium schommelingen van ALAT verhoogd waargenomen bij 9% van de volwassen patiënten en 21% van de pediatrie patiënten. In het laboratorium werden schommelingen van ASAT verhoogd waargenomen bij 18% van de volwassen patiënten en 9% van de pediatrie patiënten. Alle voorvallen waren licht tot matig in ernst en er werden geen voorvallen van graad 3 gerapporteerd. Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden resulteerden niet in stopzettingen, dosisverlagingen of onderbrekingen. Monitor en behandel verhoogde ALAT- en ASAT-waarden op klinische indicatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering. In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend op tekenen en symptomen van bijwerkingen worden gemonitord en zo nodig ondersteunend worden behandeld, met passende monitoring. Dialyse is niet werkzaam bij het behandelen van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; Remmers van mitogeen-geactiveerd proteïne kinase (MEK), ATC-code: L01EE05

Werkingsmechanisme

Mirdametinib is een selectieve, niet-competitieve remmer van mitogeen-geactiveerd proteïne kinase 1 en 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokkeert de MEK-activiteit en de door het 'rat sarcoma' (RAS) geactiveerde 'rapidly accelerated fibrosarcoma' (RAF)-MEK-signaalpad. Derhalve blokkeert de MEK-remming de proliferatie en overleving van tumorcellen waarin het RAF-MEK-'extracellular related kinase' (ERK)-signaalpad is geactiveerd.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van mirdametinib werd bij 114 patiënten beoordeeld in ReNeu, een multicenter, open-label fase 2-onderzoek, met één groep, bij patiënten ≥ 2 jaar oud met symptomatisch inoperabel NF1-PN dat significante morbiditeit veroorzaakt. Een inoperabel PN was gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet volledig verwijderd kan worden zonder risico van substantiële morbiditeit als gevolg van: insluiting of nabijheid van vitale structuren, invasiviteit of hoge vasculariteit van het PN. De patiënten kregen Ezmekly 2 mg/m² oraal tweemaal daags gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal kregen 58 volwassen patiënten Ezmekly. De mediane leeftijd bedroeg 34,5 jaar (bereik: 18 tot en met 69 jaar); 85% was wit, 64% was vrouw en 3,4% was ouder dan 65 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten (53%) had een progressief PN bij toelating tot het onderzoek, 48% had de tumor in hoofd en hals en 69% had een eerdere operatie ondergaan. Alle patiënten hadden significante morbiditeiten. De vaakst gemelde morbiditeiten waren pijn (90%) verminking of ernstige misvorming (52%) en motore disfunctie (40%).

In totaal kregen 56 pediatrische patiënten Ezmekly; 57% was 2 tot en met 11 jaar oud en 43% was 12 tot en met 17 jaar oud. De mediane leeftijd bedroeg 10,0 jaar (bereik: 2 tot en met 17 jaar); 66% was wit en 54% was vrouw. De helft van de deelnemers (50%) had de tumor in hoofd en hals, de meeste deelnemers hadden een progressief PN bij toelating tot het onderzoek (63%) en 36% had een eerdere operatie ondergaan. Het merendeel van de patiënten (96%) had significante morbiditeiten. De vaakst gemelde morbiditeiten waren pijn (70%) verminking of ernstige misvorming (50%) en motore disfunctie (27%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt werd gevormd door het bevestigd objectief responspercentage (ORR, *objective response rate*), gedefinieerd als het percentage patiënten met complete respons (verdwijning van het PN dat het doelwit was) of door bevestigde partiële respons (vermindering van PN-volume $\geq 20\%$ bevestigd bij opeenvolgende tumorbeoordelingen ongeveer om de vier cycli binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase). De tumorresponsstatus werd ongeveer om de vier cycli beoordeeld middels geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR, *Blinded Independent Central Review*) met behulp van volumetrische MRI-analyse. Het objectief responspercentage werd geëvalueerd aan de hand van de ‘Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis’ (REiNS)-criteria met twee opeenvolgende beoordelingen van partiële respons of complete respons middels een BICR binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase.

Een secundaire werkzaamheidsdoelstelling was het vaststellen van de duur van de respons bij patiënten die een bevestigde objectieve respons bereikten.

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid staan vermeld in Tabel 5. De mediane tijd tot het ontstaan van respons was 7,8 maanden (bereik: 4,0 maanden tot 19,0 maanden) voor de cohort met volwassenen en 7,9 maanden (bereik: 4,1 maanden tot 18,8 maanden) voor de pediatrische cohort. De mediane duur van de respons werd bij beide cohorten niet bereikt.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten in ReNeu

	Volwassen (N=58)	Pediatrisch (N=56)
Bevestigd objectief responspercentage volgens REiNS middels BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95%-BI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bevestigde complete respons, n (%)	0	0
Bevestigde partiële respons, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Duur van de respons		
DOR ≥ 12 maanden ^d	21 (88%)	26 (90%)
DOR ≥ 24 maanden ^d	12 (50%)	14 (48%)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; BICR = *Blinded Independent Central Review* (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling); REiNS = *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (evaluatie van respons bij neurofibromatose en schwannomatose); DOR = *Duration of Response* (duur van de respons)

^a Bevestigde objectieve respons werd gedefinieerd als twee opeenvolgende beoordelingen van partiële respons of complete respons beoordeeld middels een BICR binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase.

^b Patiënten die geen MRI-beoordeling na baseline hadden of geen bevestigde objectieve respons hadden, werden behandeld als non-responders.

^c Verkregen met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^d De duur van de respons (aan de hand van de gegevens verzameld tot juni 2024) werd beoordeeld met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ezmekly in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van mirdametinib werd bestudeerd bij gezonde personen, patiënten met NF1-PN en patiënten met gevorderde kanker.

Absorptie

Na meerdere orale doses van 2 mg/m² tweemaal daags bedroegen de geometrisch gemiddelde [geometrisch % variatiecoëfficiënt (CV)] C_{max} en AUC_{last} bij volwassen deelnemers met NF1-PN respectievelijk 188 ng/ml (52%) en 431 ng × u/ml (43%). Na orale toediening produceerde mirdametinib ongeveer één uur na de toediening steady-state piekplasmaconcentraties (T_{max}).

Effect van voedsel

Bij gezonde volwassen proefpersonen die een enkelvoudige dosis van 20 mg kregen, resulteerde gelijktijdige toediening van mirdametinib met een vetrijke, calorierijke maaltijd in een 43% lagere C_{max}, terwijl het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve (AUC) niet significant veranderde (AUC_{inf} verlaagd met 7%). De tijd tot het bereiken van de maximale concentratie (T_{max}) werd met ongeveer 3 uur verlengd. Vanwege de afwezigheid van effect op de totale blootstelling wordt het effect op C_{max} niet als klinisch relevant beschouwd.

Distributie

Na een enkelvoudige orale toediening van 4 mg [¹⁴C]mirdametinib aan gezonde proefpersonen bedroeg het gemiddelde schijnbare distributievolume van mirdametinib 255 l. De binding aan humaan plasma-eiwit bedraagt > 99%. Mirdametinib bindt voornamelijk aan humaan serumalbumine (> 99%). De binding aan alfa-1-zuurglycoproteïne (AAG) varieerde van 17,2% tot 54,3%. De bloed-plasmaverhouding van mirdametinib is 0,61.

Biotransformatie

Mirdametinib wordt in hoge mate gemetaboliseerd via glucuronidering, hydrolyse en oxidatie via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)- en carboxylesterase (CES)-enzymen, resulterend in respectievelijk M22 (een secundaire metaboliet van O-glucuronide) en M15 (een carbonzuurmetaboliet). Minder dan 10% is onveranderd uitgescheiden.

Interacties

Effect van mirdametinib op CYP450-enzymen

In vitro zijn mirdametinib, M15 en M22 geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Mirdametinib en M22 zijn geen remmers van CYP2C8 en CYP2C9. M15 is een remmer van CYP2C8 en CYP2C9 *in vitro*, maar de kans op remming is laag bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* is mirdametinib geen inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. Mirdametinib is een inductor van CYP3A4 *in vitro*, maar de kans op CYP3A4-inductie is laag bij klinisch relevante concentraties.

Effect van mirdametinib op UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro is mirdametinib geen remmer van de isovormen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 en UGT2B15 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* was M15 geen remmer van de isovormen UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 en UGT2B17. M15 is een remmer van UGT1A1, UGT1A9 en UGT2B7 *in vitro*, maar de kans op remming is laag bij klinisch relevante concentraties.

Effect van mirdametinib op geneesmiddeltransporteiwitten

In vitro zijn mirdametinib en M15 geen remmers van de transporteiwitten 'breast cancer resistance protein' (BCRP), P-glycoproteïne (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 en MATE2K.

In vitro is M22 geen remmer van de transporteiwitten P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 en MATE2K. Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is M22 een remmer van BCRP, OATP1B1 en OATP2B1, maar de klinische relevantie van deze effecten kan niet worden vastgesteld vanwege onzekerheden met betrekking tot de maximale plasmaconcentraties van M22 en de eiwitbinding ervan.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is mirdametinib een substraat voor de transporteiwitten BCRP en P-gp en is M15 een substraat voor BCRP, maar het is onwaarschijnlijk dat ze klinisch relevant zijn.

Eliminatie

Bij gezonde volwassen proefpersonen werd na een enkelvoudige toediening van 4 mg radioactief gemerkt mirdametinib 68% van de dosis teruggevonden in de urine (0,7% onveranderd) en werd 27% teruggevonden in de feces (8,7% onveranderd in de urine en feces). De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 28 uur. De schijnbare systemische klaring (CL/F) bedraagt 6,34 l/u.

Lineariteit

De blootstelling aan mirdametinib, als gemeten aan de hand van C_{max} en AUC_{tau} , nam in het algemeen dosisproportioneel toe van 1 mg eenmaal daags/tweemaal daags tot 30 mg tweemaal daags. Een lineair verband tussen dosis en blootstelling werd geverifieerd middels farmacokinetische populatieanalyses over het dosisbereik van 1 mg tot 20 mg mirdametinib tweemaal daags. De gemiddelde accumulatieverhouding varieerde van 1,1 tot 1,9 over de dosisniveaus van 1 tot 30 mg.

Steady-state concentraties bij patiënten met NF1-PN worden gemiddeld circa 6 dagen na herhaalde toediening bereikt.

Bijzondere patiëntengroepen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse hebben leeftijd (2 tot 86 jaar), geslacht en ras (72% wit, 11% zwart of Afro-Amerikaans en 12% Aziatisch) geen significante invloed op de farmacokinetiek van mirdametinib.

Nierfunctiestoornis

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD).

Patiënten met een creatinineklaring die op een lichte of matige nierfunctiestoornis wijst, hebben deelgenomen aan klinische onderzoeken met mirdametinib. Farmacokinetische populatieanalyse suggereert dat een lichte of matige nierfunctiestoornis (als geschat aan de hand van creatinineklaring) geen impact heeft op de blootstelling aan mirdametinib.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische populatieanalyses onder patiënten met een lichte leverfunctiestoornis wijzen niet op betekenisvolle effecten op de blootstelling.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetisch profiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie.

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Mirdametinib was niet genotoxisch in een bacteriële reverse mutatie (Ames)-test en in een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten, maar was voor meerdere uitleg vatbaar in het *in vivo* uitgevoerde micronucleus-onderzoek en het *in-vivo*-onderzoek naar chromosomale afwijkingen bij ratten. Een risico van genotoxiciteit bij de mens kon niet worden uitgesloten bij het klinisch blootstellingsbereik.

Mirdametinib was niet carcinogeen bij transgene muizen bij een dosis van 5 mg/kg/dag (3 maal de humane blootstelling). Aangezien bij klinische blootstelling een risico van genotoxiciteit bij de mens niet kon worden uitgesloten en het 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoek met ratten wordt uitgevoerd bij blootstellingen lager dan de klinische blootstelling, kon een risico van carcinogeniteit niet worden uitgesloten.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde orale toediening die gedurende maximaal 3 maanden met ratten en honden werden uitgevoerd, bevonden de primaire toxiciteiten als gevolg van MEK-remming zich in de huid en het maag-darmkanaal bij doses lager dan de humane blootstelling. In het 3 maanden durende onderzoek naar mirdametinib met ratten, bij doses ongeveer gelijk aan de humane blootstelling, vertoonden ratten dysplasie in de epifysairschijf van de femur, metafysaire hypocellulariteit van het beenmerg in pijpbeenderen en metafysaire verdikking van trabeculae van pijpbeenderen. Mannetjesratten waren gevoeliger voor deze effecten. Deze effecten op het bot werden niet waargenomen bij andere diersoorten (honden, apen of muizen). Reversibiliteit van dysplasie in de epifysairschijf werd niet onderzocht. Bij ratten werden, bij doses lager dan de humane blootstelling, systemische mineralisatie en oculaire bevindingen (cornea-opaciteiten en atrofie of verdunning van het cornea-epitheel) waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering. Verhogingen van leverenzymen (ratten) en hepatocellulaire necrose (ratten, muizen en honden) werden waargenomen bij blootstellingen vergelijkbaar met de klinische blootstelling. In een 2 weken durend onderzoek met cynomolgusapen werd galblaastoxiciteit waargenomen bij blootstellingen > 2,5 maal de humane blootstelling.

In een 3 maanden durend onderzoek met honden werden effecten op het centraal zenuwstelsel waargenomen bij blootstellingen ongeveer 1,5 maal de humane blootstelling; deze effecten bij honden, waaronder evenwichtsstoornis en tremoren, waren omkeerbaar en er was geen microscopisch correlaat.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten had mirdametinib bij een dosis tot 1,0 mg/kg/dag (ongeveer gelijk aan de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis op basis van AUC) geen nadelige invloed op de paringsprestaties of vruchtbaarheid bij beide seksen. In een 3 maanden durend onderzoek met ratten naar toxicologie bij herhaalde dosering veroorzaakte mirdametinib een afname in orgaangewicht van de eierstokken en een toename van folliculaire cysten geassocieerd met afnames van het aantal corpora lutea bij doses $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 maal de humane blootstelling) alsmede testiculaire hypocellulariteit en afname in gewicht van epididymides bij 1 mg/kg/dag (2,1 maal de humane blootstelling).

In voorlopige onderzoeken met drachtige ratten en konijnen naar embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit induceerde orale toediening van mirdametinib postimplantatieverlies (vroeg en late resorptie) en een afname in lichaamsgewicht van foetussen bij blootstellingsniveaus lager dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis. In het voorlopig onderzoek met ratten had één foetus misvormingen van de extremiteiten bij doses 3,6 maal hoger dan de aanbevolen dosis voor mensen. Er zijn met mirdametinib geen definitieve onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd.

Fototoxiciteit

In een *in-vitro*-test op fototoxiciteit in fibroblasten van muizen bij significant hogere concentraties dan de klinische blootstellingsniveaus waren de resultaten met mirdametinib ambigu en werd mirdametinib niet vastgehouden in de huid of ogen van ratten, wat wijst op een laag risico van fototoxiciteit bij patiënten die mirdametinib krijgen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosextrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Omhuulsel van de capsule

Gelatine (E441)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Briljantblauw (E133)

Drukinkt

Kaliumhydroxide (E525)
Propyleenglycol (E1520)
Gezuiverd water
Schellak (E904)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

42 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE), beveiligd met kindveilige sluiting en inductieafdichting van aluminiumfolie.

De 1 mg harde capsules worden geleverd in een doos die één fles met 42 capsules bevat.
De 2 mg harde capsules worden geleverd in een doos die één fles met 42 of 84 capsules bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg mirdametinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

Ovale, witte tot gebroken witte dispergeerbare tabletten (ongeveer 6 mm × 9 mm) met daarin aan één kant 'S' gestanst.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ezmekly als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische en volwassen patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Ezmekly dient te worden gestart door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met NF1-gerelateerde tumoren.

Dosering

De aanbevolen dosering Ezmekly is 2 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*) tweemaal daags (ongeveer om de 12 uur) gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen. De maximale dosis is 4 mg tweemaal daags (zie Tabel 1).

Ezmekly is ook verkrijgbaar als harde capsule. Het wordt aanbevolen de dispergeerbare tabletten te gebruiken bij patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en bij volwassenen die de capsules niet in hun geheel kunnen doorslikken. De aanbevolen dosering voor patiënten met een BSA minder dan 0,40 m² is niet vastgesteld.

Tabel 1: Aanbevolen dosering op basis van lichaamsoppervlak

Lichaamsoppervlak (BSA)	Aanbevolen dosering
0,40 tot 0,69 m ²	1 mg tweemaal daags
0,70 tot 1,04 m ²	2 mg tweemaal daags
1,05 tot 1,49 m ²	3 mg tweemaal daags
≥ 1,50 m ²	4 mg tweemaal daags

Duur van de behandeling

De behandeling met Ezmekly moet worden voortgezet tot progressie van PN of ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een dosis Ezmekly wordt gemist, mag er geen aanvullende dosis worden ingenomen. De patiënt moet doorgaan met de eerstvolgende geplande dosis.

Braken

Als na inname van Ezmekly braken plaatsvindt, mag er geen aanvullende dosis worden ingenomen. De patiënt moet doorgaan met de eerstvolgende geplande dosis. Behandel voorvallen van braken op klinische indicatie, inclusief het gebruik van anti-emetica.

Dosisaanpassingen

Onderbreking en/of dosisverlaging of permanente stopzetting van Ezmekly kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De aanbevolen dosisverlagingen staan vermeld in Tabel 2. Staak de behandeling permanent bij patiënten die Ezmekly niet verdragen na één dosisverlaging.

Tabel 2: Aanbevolen dosisverlagingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Verlaagde dosis	
	Ochtend	Avond
0,40 tot 0,69 m ²	1 mg eenmaal daags	
0,70 tot 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 tot 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Het behandelbeleid voor patiënten in geval van de met dit geneesmiddel geassocieerde bijwerkingen is opgenomen in Tabel 3.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

Ernst van bijwerking^a	Aanbevolen aanpassing dosis Ezmekly
Oogtoxiciteit (zie rubriek 4.4 en 4.8)	
Graad ≤ 2	Behandeling voortzetten. Oftalmologisch onderzoek om de 2 à 4 weken overwegen tot verbetering.
Graad ≥ 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Indien herstel binnen ≤ 14 dagen plaatsvindt, hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2). Indien herstel na > 14 dagen plaatsvindt, stopzetting overwegen.
Asymptomatische loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED) van elke graad	Behandeling voortzetten. Oftalmische beoordeling dient om de 3 weken te worden uitgevoerd tot verdwijnen.
Symptomatische RPED	Behandeling onderbreken tot verdwijnen. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Retinale veneuze occlusie (RVO)	Behandeling permanent stopzetten.
Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 4.8)	
Asymptomatische, absolute afname in LVEF minder dan 20% en hoger dan de ondergrens van normaal	Behandeling voortzetten.
Asymptomatische, absolute afname in LVEF van 10% of meer ten opzichte van baseline en lager dan de ondergrens van normaal.	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Bij elke absolute afname in LVEF met 20% of meer ten opzichte van baseline.	Behandeling permanent stopzetten.
Huidtoxiciteit (zie rubrieken 4.4 en 4.8)	
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van graad 1 of 2	Behandeling voortzetten.
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van onverdraagbare graad 2 of graad 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Acneïforme dermatitis of niet-acneïforme uitslag van graad 3 of graad 4	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	
Onverdraagbare graad 2 of graad 3	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2).
Graad 4	Behandeling onderbreken tot verbetering. Hervatten bij verlaagde dosis (zie Tabel 2). Stopzetting overwegen.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versie 5.0

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn. Klinische gegevens voor patiënten van 65 jaar of ouder zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt er bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis geen dosisaanpassing aanbevolen. Ezmekly is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCL ≥ 15 tot 30 ml/min) en bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse wordt er bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > ULN tot 1,5 x ULN of totaal bilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN) geen dosisaanpassing aanbevolen. Ezmekly is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Daarom kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezmekly bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ezmekly is bedoeld voor oraal gebruik.

De dispergeerbare tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Ezmekly dispergeerbare tabletten kunnen in hun geheel worden doorgeslikt of, als inname van hele dispergeerbare tabletten niet mogelijk is, worden gedispergeerd in water voorafgaand aan orale toediening via een doseerbekertje. Ezmekly suspensie voor oraal gebruik kan ook toegediend worden via een enterale voedingssonde. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor de bereiding en toediening van de suspensie voor oraal gebruik.

Ezmekly is ook verkrijgbaar als capsule. Het wordt aanbevolen de dispergeerbare tabletten te gebruiken bij patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en bij volwassenen die de capsules niet in hun geheel kunnen doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogtoxiciteit

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze eventuele nieuwe visuele stoornissen moeten melden. Retinale veneuze occlusie (RVO) en loslating van retina-pigmentepitheel (RPED) werden vaak gemeld bij volwassen patiënten die Ezmekly kregen toegediend in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Bij kinderen, adolescenten en volwassenen is een uitgebreide oftalmologische evaluatie voorafgaand aan de start van de behandeling, met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling en telkens wanneer een patiënt nieuwe of verergerende veranderingen in het gezichtsvermogen zoals wazig gezichtsvermogen, meldt noodzakelijk. In geval van oculaire bijwerkingen moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken en moet vervolgens, afhankelijk van de ernst van de bijwerking, de dosis worden verlaagd of de behandeling permanent worden stopgezet. Indien RVO wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met mirdametinib permanent worden stopgezet. Indien symptomatische RPED wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen en moet de dosis worden verlaagd wanneer de behandeling wordt hervat. Bij patiënten gediagnosticeerd met RPED zonder verminderde gezichtsscherpte, kan de behandeling worden voortgezet, maar oftalmische beoordeling om de 3 weken te worden uitgevoerd tot verdwijnen (zie rubriek 4.2).

Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd

In het ReNeu-onderzoek was bij 16% van de volwassen patiënten en 27% van de pediatrie patiënten sprake van asymptomatische afname in LVEF $\geq 10\%$ ten opzichte van baseline. Alle gevallen van verlaagde LVEF bij volwassen en pediatrie patiënten in de klinische onderzoeken waren asymptomatisch (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde LVEF of met een baseline ejectiefractie beneden de institutionele ondergrens van normaal (LLN) zijn niet bestudeerd. LVEF moet middels echocardiogram worden geëvalueerd vóór de start van de behandeling om de uitgangswaarden vast te stellen, vervolgens elke 3 maanden tijdens het eerste jaar, en daarna op klinische indicatie. Vóór het starten van de behandeling moeten de patiënten een ejectiefractie hebben die boven de institutionele LLN ligt.

Een verlaagde LVEF kan worden aangepakt met onderbreking van de behandeling, verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Huidtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek zijn huidbijwerkingen, waaronder rash/uitslag (acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag), droge huid, pruritus, eczeem en haarveranderingen gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen contact met hun arts of verpleegkundige op te nemen als ze te maken krijgen met huidreacties. Bij de eerste tekenen van huidtoxiciteit dient ondersteunende zorg, bijv. het gebruik van verzachtende crèmes, te worden gestart. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met mirdametinib worden onderbroken, de dosis worden verlaagd of de behandeling permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Risico van carcinogeniteit

Een potentieel risico van carcinogeniteit bij de mens kon niet worden uitgesloten bij het klinisch blootstellingsbereik (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Mirdametinib wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (die vruchtbaar zijn) dienen te worden geïnformeerd dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van mirdametinib

Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat mirdametinib wordt gemetaboliseerd door meerdere uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)- en carboxylesterase (CES)-enzymen. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van een sterke inductor en remmer van deze enzymen te beoordelen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer mirdametinib gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze deze enzymen induceren of remmen: probenecide, diclofenac (UGT-remmers), rifampicine (UGT-inductor) (zie rubriek 5.2).

Effect van mirdametinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva

Het effect van mirdametinib op de blootstelling aan systemisch werkende hormonale anticonceptiva is niet geëvalueerd. Daarom moet het gebruik van een aanvullende barrièremethode worden aanbevolen aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken (zie rubriek 4.6).

Effecten van maagzuurremmers op mirdametinib

De combinatie van mirdametinib met protonpompremmers, antacida of H₂-receptorantagonisten is naar verwachting niet klinisch betekenisvol, aangezien mirdametinib niet op pH-afhankelijke wijze oplost. Ezmekly kan zonder beperkingen gelijktijdig worden gebruikt met middelen die de pH van de maag modificeren (d.w.z. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd dat Ezmekly schadelijk kan zijn voor een foetus, en dat ze niet zwanger mogen worden in de periode dat ze Ezmekly gebruiken. Het wordt aanbevolen vóór het starten van de behandeling een zwangerschapstest uit te voeren bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten (die vruchtbaar zijn) dienen te worden geïnformeerd dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende respectievelijk 6 maanden en 3 maanden na hun laatste dosis. Het effect van mirdametinib op de blootstelling aan systemisch werkende hormonale anticonceptiva is niet geëvalueerd. Daarom moet aan vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, worden aanbevolen een barrièremethode toe te voegen.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van mirdametinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ezmekly mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Indien een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt die Ezmekly krijgt zwanger wordt, moet zij in kennis worden gebracht van het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mirdametinib of de metabolieten ervan in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden stopgezet tijdens de behandeling met Ezmekly en mag de borstvoeding pas worden hervat na 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren heeft Ezmekly mogelijk nadelige invloed op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn. De omkeerbaarheid van de effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij dieren is niet bekend (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het effect van mirdametinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ezmekly heeft mogelijk een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en wazig gezichtsvermogen zijn gemeld tijdens de behandeling met mirdametinib (zie rubriek 4.8). Patiënten die te maken krijgen met deze symptomen dienen voorzichtigheid te betrachten in het verkeer of bij het werken met machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de pool met volwassen NF1-patiënten waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (alle graden) acneïforme dermatitis (83%), diarree (55%), misselijkheid (55%), bloed creatinefosfokinase verhoogd (47%), skeletspierstelselpijn (41%), braken (37%) en vermoeidheid (36%). Bijwerkingen die tot stopzetting leidden bij > 1 volwassen patiënt waren acneïforme dermatitis, diarree, misselijkheid, rash en braken. De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld: buikpijn (3%), skeletspierstelselpijn (1,3%) en retinale veneuze occlusie (1,3%).

In de pool met pediatrische NF1-patiënten waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (alle graden) bloed creatinefosfokinase verhoogd (59%), diarree (53%), acneïforme dermatitis (43%), skeletspierstelselpijn (41%), buikpijn (40%), braken (40%) en hoofdpijn (36%). De volgende ernstige bijwerking werd gemeld: skeletspierstelselpijn (1,7%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van mirdametinib is vastgesteld na evaluatie van een samengevoegde veiligheidspopulatie van 75 volwassen en 58 pediatrische patiënten die gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen een dosis van 2 mg/m² tweemaal daags kregen. Deze pool van patiënten bestond uit 114 patiënten (58 volwassenen, 56 kinderen) in ReNeu (de hoofddataset) en 19 patiënten (17 volwassenen, 2 kinderen) in NF-106.

In de pool met volwassenen (N = 75) bedroeg de mediane totale duur van de behandeling met mirdametinib 18,7 maanden (bereik: 0,4 tot 45,6 maanden).

In de pool met kinderen (N = 58, onder wie 32 patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot 11 jaar) bedroeg de mediane totale duur van de behandeling met mirdametinib 21,9 maanden (bereik: 1,6 tot 40,1 maanden).

Tabel 4 bevat de bijwerkingen die zijn vastgesteld in de veiligheidspopulatie.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA. Binnen elke SOC zijn de voorkeurstermen gerangschikt naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 4. In de veiligheidspopulatie gemelde bijwerkingen

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term	Pool met volwassenen (N=75)		Pool met kinderen (N=58)	
		Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
Infecties en parasitaire aandoeningen	Paronychia	Vaak (3%)	-	Zeer vaak (33%)	-
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (16%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (36%)	Vaak (2%)
Oogaandoeningen	Wazig gezichtsvermogen	Vaak (9%)	-	Vaak (7%)	-
	Retinale veneuze occlusie	Vaak (3%)	Vaak (1%)	-	-
	Loslating van retina-pigmentepitheel (RPED)	Vaak (1%)	-	-	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak (55%)	-	Zeer vaak (53%)	Vaak (5%)
	Misselijkheid	Zeer vaak (55%)	-	Zeer vaak (29%)	-
	Braken	Zeer vaak (37%)	-	Zeer vaak (40%)	-
	Buikpijn ^a	Zeer vaak (20%)	Vaak (4%)	Zeer vaak (40%)	Vaak (3%)
	Constipatie	Zeer vaak (19%)	-	Zeer vaak (10%)	-
	Droge mond	Vaak (7%)	-	-	-
	Stomatitis ^b	Vaak (5%)	-	Zeer vaak (19%)	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acneiforme dermatitis	Zeer vaak (83%)	Vaak (7%)	Zeer vaak (43%)	Vaak (2%)
	Rash/uitslag ^c	Zeer vaak (17%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (33%)	Vaak (2%)
	Droge huid	Zeer vaak (13%)	-	Zeer vaak (17%)	-
	Alopecia	Zeer vaak (12%)	-	Zeer vaak (14%)	-
	Pruritus	Zeer vaak (13%)	-	Zeer vaak (12%)	-
	Eczeem	Vaak (3%)	-	Zeer vaak (14%)	-
	Haarkleurveranderingen	Vaak (1%)	-	Zeer vaak (12%)	-
	Haartextuur abnormaal	Vaak (1%)	-	Vaak (5%)	-
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelsel pijn ^d	Zeer vaak (41%)	Vaak (7%)	Zeer vaak (41%)	Vaak (2%)

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term	Pool met volwassenen (N=75)		Pool met kinderen (N=58)	
		Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad 3 en hoger
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (36%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (12%)	-
	Oedeem perifeer ^e	Zeer vaak (12%)	-	Vaak (5%)	-
Onderzoeken	Bloed creatinefosfokinasen verhoogd	Zeer vaak (47%)	Vaak (3%)	Zeer vaak (59%)	Vaak (5%)
	ASAT verhoogd	Zeer vaak (16%)	-	Vaak (9%)	-
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Zeer vaak (14%)	-	Zeer vaak (24%)	-
	Ejectiefractie verlaagd	Zeer vaak (12%)	-	Zeer vaak (26%)	Vaak (2%)
	Neutrofielentelling verlaagd	Vaak (8%)	Vaak (1%)	Zeer vaak (30%)	Zeer vaak (11%)
	Leukocytentelling verlaagd	Vaak (7%)	-	Zeer vaak (39%)	-
	ALAT verhoogd	Vaak (7%)	-	Zeer vaak (21%)	-

^a Buikpijn omvat buikpijn en bovenbuikpijn.

^b Stomatitis omvat stomatitis, mondulceratie, aftoide ulcus.

^c Rash/uitslag omvat rash/uitslag, rash maculo-papulair, pustuleuze rash, rash erythemateus, rash papulair, exfoliatieve uitslag, papel, rash vlekkelig, rash pruritus.

^d Skeletspierstelselpijn omvat skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit, rugpijn, skeletspierstelsel borstpijn, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, artralgie, botpijn.

^e Oedeem perifeer omvat perifeer oedeem en perifere zwelling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oogtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek werd retinale veneuze occlusie (RVO) waargenomen bij 3% van de volwassen patiënten, waaronder RVO van graad 3 bij 1,7% van de patiënten, wat resulteerde in permanente stopzetting. Asymptomatische loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED) van graad 1 vond plaats bij 1,7% van de patiënten en werd behandeld zonder aanpassing van de dosering. Gezichtsvermogen wazig werd gemeld door 12% van de volwassen patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van oogtoxiciteit bij volwassenen bedroeg 147 dagen. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 267 dagen. Van deze volwassenen meldde 38% van de patiënten het verdwijnen van hun oogtoxiciteit, terwijl 25% melding maakte van het verdwijnen van voorvallen met sequelae.

Gezichtsvermogen wazig werd gemeld door 7% van de pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van gezichtsvermogen wazig bedroeg 161 dagen bij pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 29 dagen. Alle pediatrie patiënten meldden het verdwijnen van voorvallen van wazig gezichtsvermogen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd

In het ReNeu-onderzoek werd asymptomatische verlaagde LVEF gerapporteerd bij 16% van de volwassenen. Van deze patiënten meldde slechts één een LVEF tot 50%, wat leidde tot stopzetting, gevolgd door terugkeer naar normale waarden. Van de overige volwassen patiënten met een verlaagde LVEF werd bij vijf de behandeling onderbroken en werd bij één patiënt de dosis verlaagd. De mediane tijd tot het eerste optreden van verlaagde LVEF bij volwassenen bedroeg 70 dagen. LVEF verlaagd verdween bij 89% van de volwassen patiënten.

In het ReNeu-onderzoek werd asymptomatische verlaagde LVEF gerapporteerd bij 27% van de pediatrie patiënten. Van deze patiënten meldde één patiënt een LVEF tot < 50%, die naar normale waarden terugkeerde zonder aanpassing van de dosis. Bij één patiënt was sprake van een verlaagde LVEF van graad 3 die zonder dosisaanpassing verdween, en bij een andere patiënt met een verlaagde LVEF van graad 2 werd de behandeling onderbroken. De voorvallen van LVEF verlaagd bij de overige 12 patiënten waren van graad 2 en er werd geen actie ondernomen ten aanzien van de onderzoeksbehandeling in reactie op een van deze voorvallen. De mediane tijd tot het eerste optreden van verlaagde LVEF bij pediatrie patiënten bedroeg 132 dagen. LVEF verlaagd verdween bij 67% van de pediatrie patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Huidtoxiciteit

In het ReNeu-onderzoek traden acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag op bij 90% van de volwassen patiënten. Acneïforme dermatitis en andere vormen van rash van graad 3 traden op bij respectievelijk 9% en 1,7% van de volwassen patiënten. Rash resulteerde bij 10% van de volwassenen in stopzettingen en bij 10% van de volwassenen in dosisverlagingen. De mediane tijd tot het eerste optreden van rash bedroeg 9 dagen bij volwassen patiënten. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 115 dagen. Van deze volwassen patiënten meldden 33 (64%) verdwijning van hun rash, 3 (6%) verdwijning met sequelae en 8 (15%) dat hun rash aan het verdwijnen was.

In het ReNeu-onderzoek traden acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag op bij 70% van de pediatrie patiënten. Acneïforme dermatitis en niet-acneïforme uitslag van graad 3 traden op bij respectievelijk 1,8% en 1,8%. Rash resulteerde bij 4% van de pediatrie patiënten in stopzettingen en bij 4% van de pediatrie patiënten in dosisverlagingen. Acneïforme dermatitis trad met een hogere frequentie op bij patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar, terwijl de overige vormen van rash zich met een hogere frequentie voordeden bij patiënten in de leeftijd van 2 tot en met 11 jaar. De mediane tijd tot het eerste optreden van rash bij pediatrie patiënten bedroeg 15 dagen. De mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 155 dagen. Van deze pediatrie patiënten meldden 27 (69%) verdwijning van hun rash en 3 (8%) dat hun rash aan het verdwijnen was (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Skeletspierstelselpijn

In het ReNeu-onderzoek werd skeletspierstelselpijn (waaronder skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit, rugpijn, skeletspierstelsel borstpijn, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, artralgie en botpijn) gemeld door 41% van de volwassen patiënten en 41% van de pediatrie patiënten. Gelijktijdig gebruikte medicatie voor het behandelen van skeletspierstelselpijn omvatte niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, niet-opioïde analgetica en glucocorticoïden. Behandel skeletspierstelselpijn op klinische indicatie.

ASAT en ALAT verhoogd

In het ReNeu-onderzoek werden in het laboratorium schommelingen van ALAT verhoogd waargenomen bij 9% van de volwassen patiënten en 21% van de pediatrie patiënten. In het laboratorium werden schommelingen van ASAT verhoogd waargenomen bij 18% van de volwassen patiënten en 9% van de pediatrie patiënten. Alle voorvallen waren licht tot matig in ernst en er werden geen voorvallen van graad 3 gerapporteerd. Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden resulteerden niet in stopzettingen, dosisverlagingen of onderbrekingen. Monitor en behandel verhoogde ALAT- en ASAT-waarden op klinische indicatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering. In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend op tekenen en symptomen van bijwerkingen worden gemonitord en zo nodig ondersteunend worden behandeld, met passende monitoring. Dialyse is niet werkzaam bij het behandelen van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; Remmers van mitogeen-geactiveerd proteïne kinase (MEK), ATC-code: L01EE05

Werkingsmechanisme

Mirdametinib is een selectieve, niet-competitieve remmer van mitogeen-geactiveerd proteïne kinase 1 en 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokkeert de MEK-activiteit en het door het 'rat sarcoma' (RAS) geactiveerde 'rapidly accelerated fibrosarcoma' (RAF)-MEK-signaalpad. Derhalve blokkeert de MEK-remming de proliferatie en overleving van tumorcellen waarin het RAF-MEK-'extracellular related kinase' (ERK)-signaalpad is geactiveerd.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van mirdametinib werd bij 114 patiënten beoordeeld in ReNeu, een multicenter, open-label fase 2-onderzoek, met één groep, bij patiënten ≥ 2 jaar oud met symptomatisch inoperabel NF1-PN dat significante morbiditeit veroorzaakt. Een inoperabel PN was gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet volledig verwijderd kan worden zonder risico van substantiële morbiditeit als gevolg van: insluiting of nabijheid van vitale structuren, invasiviteit of hoge vasculariteit van het PN. De patiënten kregen Ezmekly 2 mg/m² oraal tweemaal daags gedurende de eerste 21 dagen van elke cyclus van 28 dagen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal kregen 58 volwassen patiënten Ezmekly. De mediane leeftijd bedroeg 34,5 jaar (bereik: 18 tot en met 69 jaar); 85% was wit, 64% was vrouw en 3,4% was ouder dan 65 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten (53%) had een progressief PN bij toelating tot het onderzoek, 48% had de tumor in hoofd en hals en 69% had een eerdere operatie ondergaan. Alle patiënten hadden significante morbiditeiten. De vaakst gemelde morbiditeiten waren pijn (90%) verminking of ernstige misvorming (52%) en motore disfunctie (40%).

In totaal kregen 56 pediatrische patiënten Ezmekly: 57% was 2 tot en met 11 jaar oud en 43% was 12 tot en met 17 jaar oud. De mediane leeftijd bedroeg 10,0 jaar (bereik: 2 tot en met 17 jaar); 66% was wit en 54% was vrouw. De helft van de deelnemers (50%) had de tumor in hoofd en hals, de meeste deelnemers hadden een progressief PN bij toelating tot het onderzoek (63%) en 36% had een eerdere operatie ondergaan. Het merendeel van de patiënten (96%) had significante morbiditeiten. De vaakst gemelde morbiditeiten waren pijn (70%) verminking of ernstige misvorming (50%) en motore disfunctie (27%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt werd gevormd door het bevestigd objectief responspercentage (ORR, objective response rate), gedefinieerd als het percentage patiënten met complete respons (verdwijning van het PN dat het doelwit was) of door bevestigde partiële respons (vermindering van PN-volume $\geq 20\%$ bevestigd bij opeenvolgende tumorbeoordelingen ongeveer om de vier cycli binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase). De tumorresponsstatus werd ongeveer om de vier cycli beoordeeld middels geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR, *Blinded Independent Central Review*) met behulp van volumetrische MRI-analyse. Het objectief responspercentage werd geëvalueerd aan de hand van de ‘Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis’ (REiNS)-criteria met twee opeenvolgende beoordelingen van partiële respons of complete respons middels een BICR binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase.

Een secundaire werkzaamheidsdoelstelling was het vaststellen van de duur van de respons bij patiënten die een bevestigde objectieve respons bereikten.

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid staan vermeld in Tabel 5. De mediane tijd tot het ontstaan van respons was 7,8 maanden (bereik: 4,0 maanden tot 19,0 maanden) voor de cohort met volwassenen en 7,9 maanden (bereik: 4,1 maanden tot 18,8 maanden) voor de pediatrische cohort. De mediane duur van de respons werd bij beide cohorten niet bereikt.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten in ReNeu

	Volwassen (N=58)	Pediatrisch (N=56)
Bevestigd objectief responspercentage volgens REiNS middels BICR,^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95%-BI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bevestigde complete respons, n (%)	0	0
Bevestigde partiële respons, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Duur van de respons		
DOR ≥ 12 maanden ^d	21 (88%)	26 (90%)
DOR ≥ 24 maanden ^d	12 (50%)	14 (48%)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; BICR = *Blinded Independent Central Review* (geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling); REiNS = *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (evaluatie van respons bij neurofibromatose en schwannomatose); DOR = *Duration of Response* (duur van de respons)

^a Bevestigde objectieve respons werd gedefinieerd als twee opeenvolgende beoordelingen van partiële respons of complete respons beoordeeld middels een BICR binnen 2-6 maanden tijdens de uit 24 cycli bestaande behandelingsfase.

^b Patiënten die geen MRI-beoordeling na baseline hadden of geen bevestigde objectieve respons hadden, werden behandeld als non-responders.

^c Verkregen met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^d De duur van de respons (aan de hand van de gegevens verzameld tot juni 2024) werd beoordeeld met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ezmekly in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van mirdametinib werd bestudeerd bij gezonde personen, patiënten met NF1-PN en patiënten met gevorderde kanker.

Absorptie

Na meerdere orale doses van 2 mg/m² tweemaal daags bedroegen de geometrisch gemiddelde [geometrisch % variatiecoëfficiënt (CV)] C_{max} en AUC_{last} bij volwassen deelnemers met NF1-PN respectievelijk 188 ng/ml (52%) en 431 ng × u/ml (43%). Na orale toediening produceerde mirdametinib ongeveer één uur na de toediening steady-state piekplasmaconcentraties (T_{max}).

Effect van voedsel

Bij gezonde volwassen proefpersonen die een enkelvoudige dosis van 20 mg kregen, resulteerde gelijktijdige toediening van mirdametinib met een vetrijke, calorierijke maaltijd in een 43% lagere C_{max}, terwijl het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve (AUC) niet significant veranderde (AUC_{inf} verlaagd met 7%). De tijd tot het bereiken van de maximale concentratie (T_{max}) werd met ongeveer 3 uur verlengd. Vanwege de afwezigheid van effect op de totale blootstelling wordt het effect op C_{max} niet als klinisch relevant beschouwd.

Distributie

Na een enkelvoudige orale toediening van 4 mg [¹⁴C]mirdametinib aan gezonde proefpersonen bedroeg het gemiddelde schijnbare distributievolume van mirdametinib 255 l. De binding aan humaan plasma-eiwit bedraagt > 99%. Mirdametinib bindt voornamelijk aan humaan serumalbumine (> 99%). De binding aan alfa-1-zuurglycoproteïne (AAG) varieerde van 17,2% tot 54,3%. De bloed-plasmaverhouding van mirdametinib is 0,61.

Biotransformatie

Mirdametinib wordt in hoge mate gemetaboliseerd via glucuronidering, hydrolyse en oxidatie via uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)- en carboxylesterase (CES)-enzymen, resulterend in respectievelijk M22 (een secundaire metaboliet van O-glucuronide) en M15 (een carbonzuurmetaboliet). Minder dan 10% is onveranderd uitgescheiden.

Interacties

Effect van mirdametinib op CYP450-enzymen

In vitro zijn mirdametinib, M15 en M22 geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Mirdametinib en M22 zijn geen remmers van CYP2C8 en CYP2C9. M15 is een remmer van CYP2C8 en CYP2C9 *in vitro*, maar de kans op remming is laag bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* is mirdametinib geen inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. Mirdametinib is een inductor van CYP3A4 *in vitro*, maar de kans op CYP3A4-inductie is laag bij klinisch relevante concentraties.

Effect van mirdametinib op UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

In vitro is mirdametinib geen remmer van de isovormen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 en UGT2B15 bij klinisch relevante concentraties. *In vitro* was M15 geen remmer van de isovormen UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 en UGT2B17. M15 is een remmer van UGT1A1, UGT1A9 en UGT2B7 *in vitro*, maar de kans op remming is laag bij klinisch relevante concentraties.

Effect van mirdametinib op geneesmiddeltransporteiwitten

In vitro zijn mirdametinib en M15 geen remmers van de transporteiwitten 'breast cancer resistance protein' (BCRP), P-glycoproteïne (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 en MATE2K.

In vitro is M22 geen remmer van de transporteiwitten P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 en MATE2K. Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is M22 een remmer van BCRP, OATP1B1 en OATP2B1, maar de klinische relevantie van deze effecten kan niet worden vastgesteld vanwege onzekerheden met betrekking tot de maximale plasmaconcentraties van M22 en de eiwitbinding ervan.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is mirdametinib een substraat voor de transporteiwitten BCRP en P-gp en is M15 een substraat voor BCRP, maar het is onwaarschijnlijk dat ze klinisch relevant zijn.

Eliminatie

Bij gezonde volwassen proefpersonen werd na een enkelvoudige toediening van 4 mg radioactief gemerkt mirdametinib 68% van de dosis teruggevonden in de urine (0,7% onveranderd) en werd 27% teruggevonden in de feces (8,7% onveranderd in de urine en feces). De gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 28 uur. De schijnbare systemische klaring (CL/F) bedraagt 6,34 l/u.

Lineariteit

De blootstelling aan mirdametinib, als gemeten aan de hand van C_{max} en AUC_{tau} , nam in het algemeen dosisproportioneel toe van 1 mg eenmaal daags/tweemaal daags tot 30 mg tweemaal daags. Een lineair verband tussen dosis en blootstelling werd geverifieerd middels farmacokinetische populatieanalyses over het dosisbereik van 1 mg tot 20 mg mirdametinib tweemaal daags. De gemiddelde accumulatieverhouding varieerde van 1,1 tot 1,9 over de dosisniveaus van 1 tot 30 mg.

Steady-state concentraties bij patiënten met NF1-PN worden gemiddeld circa 6 dagen na herhaalde toediening bereikt.

Bijzondere patiëntengroepen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse hebben leeftijd (2 tot 86 jaar), geslacht en ras (72% wit, 11% zwart of Afro-Amerikaans en 12% Aziatisch) geen significante invloed op de farmacokinetiek van mirdametinib.

Nierfunctiestoornis

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD).

Patiënten met een creatinineklaring die op een lichte of matige nierfunctiestoornis wijst, hebben deelgenomen aan klinische onderzoeken met mirdametinib. Farmacokinetische populatieanalyse suggereert dat een lichte of matige nierfunctiestoornis (als geschat aan de hand van creatinineklaring) geen impact heeft op de blootstelling aan mirdametinib.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische populatieanalyses onder patiënten met een lichte leverfunctiestoornis wijzen niet op betekenisvolle effecten op de blootstelling.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetisch profiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie.

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Mirdametinib was niet genotoxisch in een bacteriële reverse mutatie (Ames)-test en in een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten, maar was voor meerdere uitleg vatbaar in het *in vivo* uitgevoerde micronucleus-onderzoek en het *in vivo*-onderzoek naar chromosomale afwijkingen bij ratten. Een risico van genotoxiciteit bij de mens kon niet worden uitgesloten bij het klinisch blootstellingsbereik.

Mirdametinib was niet carcinogeen bij transgene muizen bij een dosis van 5 mg/kg/dag (3 maal de humane blootstelling). Aangezien bij klinische blootstelling een risico van genotoxiciteit bij de mens niet kon worden uitgesloten en het 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoek met ratten wordt uitgevoerd bij blootstellingen lager dan de klinische blootstelling, kon een risico van carcinogeniteit niet worden uitgesloten.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde orale toediening die gedurende maximaal 3 maanden met ratten en honden werden uitgevoerd, bevonden de primaire toxiciteiten als gevolg van MEK-remming zich in de huid en het maag-darmkanaal bij doses lager dan de humane blootstelling. In het 3 maanden durende onderzoek naar mirdametinib met ratten, bij doses ongeveer gelijk aan de humane blootstelling, vertoonden ratten dysplasie in de epifysairschijf van de femur, metafysaire hypocellulariteit van het beenmerg in pijpbeenderen en metafysaire verdikking van trabeculae van pijpbeenderen. Mannetjesratten waren gevoeliger voor deze effecten. Deze effecten op het bot werden niet waargenomen bij andere diersoorten (honden, apen of muizen). Reversibiliteit van dysplasie in de epifysairschijf werd niet onderzocht. Bij ratten werden, bij doses lager dan de humane blootstelling, systemische mineralisatie en oculaire bevindingen (cornea-opaciteiten en atrofie of verdunning van het cornea-epitheel) waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering.

Verhogingen van leverenzymen (ratten) en hepatocellulaire necrose (ratten, muizen en honden) werden waargenomen bij blootstellingen vergelijkbaar met de klinische blootstelling. In een 2 weken durend onderzoek met cynomolgusapen werd galblaastoxiciteit waargenomen bij blootstellingen > 2,5 maal de humane blootstelling.

In een 3 maanden durend onderzoek met honden werden effecten op het centraal zenuwstelsel waargenomen bij blootstellingen ongeveer 1,5 maal de humane blootstelling; deze effecten bij honden, waaronder evenwichtsstoornis en tremoren, waren omkeerbaar en er was geen microscopisch correlaat.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten had mirdametinib bij een dosis tot 1,0 mg/kg/dag (ongeveer gelijk aan de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis op basis van AUC) geen nadelige invloed op de paringsprestaties of vruchtbaarheid bij beide seksen. In een 3 maanden durend onderzoek met ratten naar toxicologie bij herhaalde dosering veroorzaakte mirdametinib een afname in orgaangewicht van de eierstokken en een toename van folliculaire cysten geassocieerd met afnames van het aantal corpora lutea bij doses $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 maal de humane blootstelling) alsmede testiculaire hypocellulariteit en afname in gewicht van epididymides bij 1 mg/kg/dag (2,1 maal de humane blootstelling).

In voorlopige onderzoeken met drachtige ratten en konijnen naar embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit induceerde orale toediening van mirdametinib postimplantatieverlies (vroeg en late resorptie) en een afname in lichaamsgewicht van foetussen bij blootstellingsniveaus lager dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis. In het voorlopig onderzoek met ratten had één foetus misvormingen van de extremiteiten bij doses 3,6 maal hoger dan de aanbevolen dosis voor mensen. Er zijn met mirdametinib geen definitieve onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd.

Fototoxiciteit

In een *in-vitro*-test op fototoxiciteit in fibroblasten van muizen bij significant hogere concentraties dan de klinische blootstellingsniveaus waren de resultaten met mirdametinib ambigu en werd mirdametinib niet vastgehouden in de huid of ogen van ratten, wat wijst op een laag risico van fototoxiciteit bij patiënten die mirdametinib krijgen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosextrium (E468)
Sucralose (E955)
Magnesiumstearaat (E572)

Druivensmaakstof

Gedroogde glucosesiroop
Natuurlijke smaakstof
Gemodificeerd maïszetmeel (E1422)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Zes uur na dispersie van de tablet(ten) in water.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE), beveiligd met kindveilige sluiting en inductieafdichting van aluminiumfolie. De flessen zijn opgevuld met watten.

Eén doos bevat één fles met 42 of 84 dispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie voor oraal gebruik

In geval van toediening als suspensie voor oraal gebruik moeten patiënten worden geïnstrueerd het voorgeschreven aantal dispergeerbare tabletten (één of meer) volledig te dispergeren in een kleine hoeveelheid drinkwater (ongeveer 5 tot 10 ml) in een doseerbekertje. De vloeistof moet voorzichtig worden rondgezwinkt tot er geen klonten meer in zitten en vervolgens oraal worden toegediend. Ook kan de vloeistof worden opgetrokken in een doseerspuit voor orale toediening en vervolgens worden toegediend.

Toediening van suspensie voor oraal gebruik via een doseerbekertje

Nadat de suspensie in het doseerbekertje of de doseerspuit voor orale toediening is doorgeslikt, moet het doseerbekertje (of de doseerspuit) worden gespoeld met een aanvullende kleine hoeveelheid drinkwater (ongeveer 5 tot 10 ml) en vervolgens worden toegediend om er zeker van te zijn dat de volledige dosis wordt ingenomen. De dosis mag uitsluitend met water worden bereid.

Toediening van suspensie voor oraal gebruik via enterale voedingssonde

In geval van toediening met behulp van een enterale voedingssonde moet de zorgprofessional een geschikte, in de handel verkrijgbare gastrische of nasogastrische sonde (van 8 French of groter) selecteren. Van enterale voedingssondes gemaakt van polyvinylchloride (PVC) en polyurethaan (PUR) is aangetoond dat ze compatibel zijn met de suspensie voor oraal gebruik. Na dispersie in 5-10 ml water, zoals hierboven beschreven, moet de suspensie voor oraal gebruik in de spuit worden opgetrokken en vervolgens in een enterale voedingssonde worden geïnjecteerd waarbij de spuit horizontaal moet worden gehouden. Trek na de toediening van de suspensie voor oraal gebruik nog eens 5-10 ml water op in de spuit. Druk dit water door de voedingssonde heen om er zeker van te zijn dat eventueel achtergebleven medicatie aan de patiënt wordt toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van mirdametinib bij de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische en volwassen patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) in de leeftijd van 2 jaar en ouder dient de vergunninghouder een bijgewerkte analyse van het onderzoek MEK-NF201 in te dienen, met 22 december 2028 als afsluitdatum van de gegevensverzameling, wat nog eens 5 jaar aan follow-up oplevert.	juni 2029
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): Ter bevestiging van de veiligheid op de lange termijn van mirdametinib bij de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische en volwassen patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) in de leeftijd van 2 jaar en ouder dient de vergunninghouder een onderzoek uit te voeren bij patiënten met NF1 aan wie ten minste één dosis mirdametinib is voorgeschreven en die 2 jaar of ouder zijn bij het starten van mirdametinib en dient de vergunninghouder de resultaten van dat onderzoek in te dienen.	augustus 2033

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS CAPSULES 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg harde capsules
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
42 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Capsules niet breken, fijnmaken of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ezmekly 1 mg capsule

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET CAPSULES 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg capsules
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsules
42 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Capsules niet breken, fijnmaken of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS CAPSULES 2 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 2 mg harde capsules
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 2 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
42 harde capsules
84 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Capsules niet breken, fijnmaken of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/004 42 harde capsules
EU/1/25/1950/005 84 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ezmekly 2 mg capsule

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET CAPSULES 2 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ezmekly 2 mg capsules
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 2 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Capsules
42 capsules
84 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Capsules niet breken, fijnmaken of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/004 42 capsules

EU/1/25/1950/005 84 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS DISPERGEERBARE TABLETTEN 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet
42 dispergeerbare tabletten
84 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
In zijn geheel doorslikken of in water dispergeren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/001 42 dispergeerbare tabletten
EU/1/25/1950/002 84 dispergeerbare tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET DISPERGEERBARE TABLETTEN 1 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten
mirdametinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg mirdametinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet
42 dispergeerbare tabletten
84 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
In zijn geheel doorslikken of in water dispergeren.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1950/001 42 dispergeerbare tabletten

EU/1/25/1950/002 84 dispergeerbare tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ezmekly 1 mg harde capsules

Ezmekly 2 mg harde capsules

mirdametinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u (of uw kind) voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ezmekly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u (of uw kind) er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ezmekly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ezmekly bevat de werkzame stof mirdametinib. Het remt mitogeen-geactiveerd proteïnekinase (MEK).

Ezmekly wordt gebruikt om plexiforme neurofibromen te behandelen bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder. Deze patiënten hebben een genetische ziekte die neurofibromatose type 1 (NF1) wordt genoemd.

Mensen met NF1 hebben een verandering (mutatie) in het gen dat codeert voor het eiwit neurofibromine. Dit zorgt ervoor dat dit eiwit verloren gaat. Hierdoor groeien er tumoren op de zenuwen in het lichaam. Hoe werkt Ezmekly? Ezmekly blokkeert sommige eiwitten die een rol spelen bij de groei van deze tumorcellen. De verwachting is dat dit middel de tumorcellen laat krimpen.

Heeft u vragen over hoe Ezmekly werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Stel ze dan aan uw arts.

2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u (of uw kind) er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen?

- U bent (of uw kind is) allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u (of uw kind) extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u (of uw kind) dit middel inneemt. Ook als u (of uw kind) met een van de volgende dingen te maken krijgt in de periode dat u (of uw kind) dit middel inneemt. Uw arts besluit misschien om uw dosis te verlagen. Of uw arts besluit om de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten:

- **Oogproblemen**

Ezmekly kan oogproblemen veroorzaken waar u (of u kind) blind van kunt worden (zie rubriek 4). Een arts (oogspecialist) zal vóór en tijdens de behandeling regelmatig testen hoe goed uw ogen (of de ogen van uw kind) werken. Gaat u tijdens de behandeling wazig zien? Of merkt u andere veranderingen op in hoe goed u kunt zien? Vertel het dan meteen aan uw arts.

- **Hartproblemen**

Ezmekly kan ervoor zorgen dat uw hart minder bloed pompt (zie rubriek 4 ‘Mogelijk bijwerkingen’). In klinisch onderzoek naar dit middel bij de aanbevolen dosis veroorzaakte dit geen klachten. Maar u kunt zich wel moe gaan voelen. Voelt u zich moe? Vertel het uw arts. Uw arts zal vóór en tijdens uw behandeling met dit middel controleren hoe goed uw hart werkt.

- **Huiduitslag**

Huiduitslag komt bij gebruik van dit middel zeer vaak voor en kan ook heel erg worden. Vertel het uw arts als u huiduitslag krijgt met bijvoorbeeld bultjes of die eruitziet als puistjes (acne) (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Uw arts kan u advies geven over het aanpakken van uw huiduitslag, en ook de behandeling ervan (bijvoorbeeld met een crème).

- **Zwangerschap**

Ezmekly wordt niet geadviseerd tijdens de zwangerschap. Wordt u of uw partner zwanger tijdens de behandeling met dit geneesmiddel? Vertel het dan direct aan uw arts. Zie de rubriek ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’ hieronder.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Geef Ezmekly niet aan kinderen die jonger zijn dan 2 jaar. Dit middel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u (of uw kind) naast Ezmekly nog andere geneesmiddelen, inclusief kruidengeneesmiddelen, heeft u (of uw kind) dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u (of uw kind) binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ezmekly wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Dit middel is mogelijk schadelijk voor uw ongeboren baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat de behandeling wordt gestart.

U of uw partner mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Kunt u zwanger worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie, voorbehoedsmiddelen). Zie ‘Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen’ hieronder.

Wordt u of uw partner zwanger tijdens de behandeling met dit geneesmiddel? Vertel het dan direct aan uw arts.

Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie). Doe dit in de periode dat u dit middel inneemt én 6 maanden lang na de laatste dosis. Bent u een man? En kan uw partner zwanger worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie). Doe dit in de periode dat u dit middel inneemt én 3 maanden lang na de laatste dosis. Het is niet bekend of anticonceptiemiddelen met hormonen minder goed werken door Ezmekly. Zeg het tegen uw arts als u of uw partner een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt. Het kan zijn dat uw arts dan een tweede vorm van anticonceptie adviseert (bijv. condooms).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ezmekly in de moedermelk terechtkomt. Misschien is er een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen. Geef geen borstvoeding in de periode dat u dit middel inneemt en 1 week lang na de laatste dosis van dit middel.

Vruchtbaarheid (het vermogen om kinderen te krijgen)

Het kan zijn dat mannen en vrouwen minder vruchtbaar worden door Ezmekly. Praat hierover met uw arts voordat de behandeling wordt gestart.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ezmekly kan bijwerkingen geven, zoals vermoeidheid (zich moe of zwak voelen) en wazig zien (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Zulke bijwerkingen hebben misschien invloed op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt gebruiken. Voelt u zich moe of heeft u problemen met zien (zoals wazig zien)? Ga dan niet autorijden en ga niet met machines werken.

Ezmekly bevat natrium

Elke capsule bevat minder dan 23 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u (of uw kind) innemen?

Uw arts zal de juiste dosering voor u (of uw kind) berekenen op basis van lengte en gewicht. De maximale aanbevolen dosering is 8 mg per dag (om de 12 uur 4 mg). De arts zal u vertellen hoeveel capsules Ezmekly u (of uw kind) moet innemen.

Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?

- Neem Ezmekly in via de mond. Doe dit 2 keer per dag, met tussenpozen van ongeveer 12 uur. U moet dit geneesmiddel 21 dagen lang iedere dag innemen. Daarna neemt u het 7 dagen lang niet in. Elke periode van 28 dagen wordt een behandelingscyclus genoemd.
- U kunt Ezmekly met of zonder eten innemen.
- Slik de capsules in hun geheel door met water.
- Kauw niet op de capsules, breek ze niet en maak ze ook niet open.
- U kunt doorgaan met het innemen van dit geneesmiddel in behandelingscycli tot het moment dat uw ziekte erger wordt of bijwerkingen te erg worden. Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten om uw dosis te verlagen of de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u (of uw kind) extra voorzichtig zijn met dit middel?’).
- Ezmekly is ook verkrijgbaar als oplosbare (dispergeerbare) tablet. Uw arts zal de juiste tablet voor u kiezen.

Wordt u (of uw kind) misselijk na het innemen van dit middel?

Wordt u op een bepaald moment na het innemen van dit middel misselijk (en moet u overgeven?). Neem dan geen extra dosis in. Neem de volgende dosis in op het normale tijdstip.

Heeft u (of uw kind) te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan direct contact op met uw arts of apotheker.

Bent u (of uw kind) vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten dit middel in te nemen? Sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis in op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u (of uw kind) stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, want dan kunt u zich slechter gaan voelen. Stop alleen als uw arts zegt dat u dat moet doen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Uw arts kan de behandeling met Ezmekly tijdelijk stopzetten tot uw symptomen minder erg worden. Uw arts kan ook de dosis lager maken die u krijgt (zie rubriek 3 'Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?').

Ernstige bijwerkingen**Oogproblemen** (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Ezmekly kan oogproblemen veroorzaken bij volwassenen en kinderen. Sommige van deze oogproblemen kunnen zorgen voor een blokkade van de ader in het netvlies (retinale veneuze occlusie) of de verschillende lagen van het oog laten los (loslating van retina-pigmentepitheel). Gaat u tijdens de behandeling wazig zien? Of krijgt u ander problemen met zien? Vertel het dan meteen aan uw arts als. Krijgt u een van de klachten hieronder? Dan kan uw arts u misschien vragen om met dit geneesmiddel te stoppen. Of uw arts stuurt u naar een specialist:

- wazig zien
- andere veranderingen in hoe goed u kunt zien (zoals minder goed zien, gekleurde stippen zien)

Krijgt u een van de bovenstaande erge bijwerkingen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt.

Volwassenen**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- huiduitslag met een vlak verkleurd gebied of bultjes die op puistjes lijken (acneïforme dermatitis)
- diarree
- veel creatinefosfokinase in het bloed. Dit is een enzym dat vooral voorkomt in het hart en de hersenen en skeletspieren
- zich misselijk voelen
- overgeven
- pijn in spieren of botten
- zich moe of zwak voelen of geen energie hebben (vermoeidheid)
- buikpijn
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag
- hoofdpijn

- verhoogde leverenzymwaarden bij bloedonderzoek
- zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)
- het hart pompt minder bloed rond (linkerventrieklejectiefractie verlaagd)
- droge huid
- jeuk
- haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- weinig neutrofielen en leukocyten in het bloed (typen witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- wondjes in de mond (stomatitis)
- droge mond
- infectie rond de nagels (paronychia)
- droge of jeukende huiduitslag (eczeem)
- veranderingen in haarkleur
- veranderingen in haartextuur

Jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder (pediatrische patiënten)

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verhoogde bloedconcentraties van creatinefosfokinase, een enzym dat voornamelijk voorkomt in het hart en de hersenen en skeletspieren
- diarree
- huiduitslag met een vlak verkleurd gebied of acne-achtige bultjes (acneïforme dermatitis)
- pijn in spieren of botten
- buikpijn
- zich misselijk voelen (misselijkheid)
- misselijk zijn (braken)
- een afname van de hoeveelheid bloed dat het hart pompt (ejectiefractie verlaagd)
- hoofdpijn
- uitslag
- infectie rond de nagels (paronychia)
- verlaagde bloedconcentraties van neutrofielen en leukocyten (typen witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- wondjes in de mond (stomatitis)
- verhoogde leverenzymwaarden bij bloedonderzoek
- droge huid
- haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- droge of jeukende huiduitslag (eczeem)
- jeuk
- veranderingen in haarkleur
- zich moe of zwak voelen of geen energie hebben (vermoeidheid)
- verstopping (obstipatie)

Vaak (kan optreden bij 1 op de 10 mensen):

- veranderingen in haartextuur
- zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Bewaar het in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mirdametinib.

Ezmekly 1 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 2 mg mirdametinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E468) (zie rubriek 2 ‘Ezmekly bevat natrium’)

Magnesiumstearaat (E572)

Omhuysel van de capsule

Gelatine (E441)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Briljantblauw (E133)

Drukinkt

Kaliumhydroxide (E525)

Propyleenglycol (E1520)

Gezuiverd water

Schellak (E904)

Titaandioxide (E171)

Hoe ziet Ezmekly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ezmekly 1 mg harde capsules (capsules)

Capsule bestaande uit een lichtgroen, ondoorzichtig onderste en bovenste deel, met de opdruk ‘MIR 1 mg’ in witte inkt op het bovenste deel.

Ezmekly 2 mg harde capsules (capsules)

Capsule bestaande uit een wit, ondoorzichtig onderste deel en een blauwgroen ondoorzichtig bovenste deel, met de opdruk ‘MIR 2 mg’ in witte inkt op het bovenste deel.

Ezmekly is verpakt in kunststof flessen, die beveiligd zijn met een moeilijk door kinderen te openen sluiting en een aluminiumfolie inductieafdichting.

Ezmekly 1 mg harde capsules worden geleverd in een doosje waar een fles met 42 capsules in zit.
Ezmekly 2 mg harde capsules worden geleverd in een doosje waar een fles met 42 of 84 capsules in zit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten mirdametinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u (of uw kind) voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ezmekly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u (of uw kind) er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ezmekly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ezmekly bevat de werkzame stof mirdametinib. Het remt mitogeen-geactiveerd proteïnekinase (MEK).

Ezmekly wordt gebruikt om plexiforme neurofibromen te behandelen bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder. Deze patiënten hebben een genetische ziekte die neurofibromatose type 1 (NF1) wordt genoemd.

Mensen met NF1 hebben een verandering (mutatie) in het gen dat codeert voor het eiwit neurofibromine. Dit zorgt ervoor dat dit eiwit verloren gaat. Hierdoor groeien er tumoren op de zenuwen in het lichaam.

Hoe werkt Ezmekly? Ezmekly blokkeert sommige eiwitten die een rol spelen bij de groei van deze tumorcellen. De verwachting is dat dit middel de tumorcellen laat krimpen.

Heeft u vragen over hoe Ezmekly werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Stel ze dan aan uw arts.

2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u (of uw kind) er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen?

U bent (of uw kind is) allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u (of uw kind) extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u (of uw kind) dit middel inneemt. Ook als u (of uw kind) met een van de volgende dingen te maken krijgt in de periode dat u (of uw kind) dit middel inneemt. Uw arts besluit misschien om de dosis te verlagen. Of uw arts besluit om de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten:

Oogproblemen

Ezmekly kan oogproblemen veroorzaken waar u (of uw kind) blind van kunt worden (zie rubriek 4). Een arts (oogspecialist) zal vóór en tijdens de behandeling regelmatig testen hoe goed uw ogen (of de ogen van uw kind) werken. Gaat u tijdens de behandeling wazig zien? Of merkt u andere veranderingen op in hoe goed u kunt zien? Vertel het dan meteen aan uw arts..

Hartproblemen

Ezmekly kan ervoor zorgen dat uw hart minder bloed pompt (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). In klinisch onderzoek naar dit middel bij de aanbevolen dosis veroorzaakte dit geen klachten. Maar u kunt zich wel moe gaan voelen. Voelt u zich moe? Vertel het uw arts moe voelt. Uw arts zal vóór en tijdens uw behandeling met dit middel controleren hoe goed uw hart werkt.

Huiduitslag

Huiduitslag komt bij gebruik van dit middel zeer vaak voor en kan ook heel erg worden. Vertel het uw arts als u huiduitslag krijgt met bijvoorbeeld bultjes of die eruitziet als puistjes (acne) (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Uw arts kan u advies geven over het aanpakken van uw huiduitslag, en ook behandeling ervan (bijvoorbeeld met een crème).

Zwangerschap

Ezmekly wordt niet geadviseerd tijdens de zwangerschap. Wordt u of uw partner zwanger tijdens de behandeling met dit geneesmiddel? Vertel het dan direct aan uw arts. Zie de rubriek ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’ hieronder.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Geef Ezmekly niet aan kinderen die jonger zijn dan 2 jaar. Dit middel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u (of uw kind) naast Ezmekly nog andere geneesmiddelen, inclusief kruidengeneesmiddelen, heeft u (of uw kind) dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u (of uw kind) binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ezmekly wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Dit middel is mogelijk schadelijk voor uw ongeboren baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts kan u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat de behandeling wordt gestart.

U of uw partner mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Kunt u zwanger worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie, voorbehoedsmiddelen). Zie ‘Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen’ hieronder.

Wordt u of uw partner zwanger tijdens de behandeling met dit geneesmiddel? Vertel het dan direct aan uw arts.

Anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie). Doe dit in de periode dat u dit middel inneemt én 6 maanden lang na de laatste dosis. Bent u een man? En kan uw partner zwanger worden? Dan moet u een goedwerkend middel gebruiken dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt (anticonceptie). Doe dit in de periode dat u dit middel inneemt én 3 maanden lang na de laatste dosis. Het is niet bekend of anticonceptiemiddelen met hormonen minder goed werken door Ezmekly. Zeg het tegen uw arts als u of uw partner een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt. Het kan zijn dat uw arts dan een tweede vorm van anticonceptie adviseert (bijv. condooms).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ezmekly in de moedermelk terechtkomt. Misschien is er een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen. Geef geen borstvoeding in de periode dat u dit middel inneemt en 1 week lang na de laatste dosis van dit middel.

Vruchtbaarheid (het vermogen om kinderen te krijgen)

Het kan zijn dat mannen en vrouwen minder vruchtbaar worden door Ezmekly. Praat hierover met uw arts voordat de behandeling wordt gestart.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ezmekly kan bijwerkingen geven, zoals vermoeidheid (zich moe of zwak voelen) en wazig zien (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Zulke bijwerkingen hebben misschien invloed op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt gebruiken. Voelt u zich moe of heeft u problemen met zien (zoals wazig zien)? Ga dan niet autorijden en met machines werken.

Ezmekly bevat natrium

Elke dispergeerbare tablet bevat minder dan 23 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u (of uw kind) innemen?

Uw arts zal de juiste dosering voor u (of uw kind) berekenen op basis van lengte en gewicht. De maximale aanbevolen dosering is 8 mg per dag (om de 12 uur 4 mg). De arts zal u vertellen hoeveel tabletten Ezmekly u (of uw kind) moet innemen.

Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in?

- Neem Ezmekly in via de mond. Doe dit 2 keer per dag, met tussenpozen van ongeveer 12 uur. U moet dit geneesmiddel 21 dagen lang iedere dag innemen. Daarna neemt u het 7 dagen lang niet in. Elke periode van 28 dagen wordt een behandelingscyclus genoemd.
- U kunt Ezmekly met of zonder eten innemen.
- U kunt doorgaan met het innemen van dit geneesmiddel in behandelingscycli tot het moment dat uw ziekte erger wordt of bijwerkingen te erg worden. Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten om uw dosis te verlagen of de behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u (of uw kind) extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

De dispergeerbare tabletten kunnen:

- 1) In hun geheel worden doorgeslikt met drinkwater. Breek de tabletten niet doormidden.

OF

- 2) Opgelost worden in drinkwater. Volg deze gebruiksaanwijzing voor het oplossen van de tablet:

- a) Een doseerbekertje (en een spuit van 10 ml als dat nodig is). U krijgt deze van uw arts of apotheker. Deze kunt u gebruiken om het geneesmiddel te bereiden en toe te dienen.

- b) Los het voorgeschreven aantal dispergeerbare tabletten op in een klein beetje drinkwater (ongeveer 5-10 ml) in het doseerbekertje.
- c) Draai voorzichtig rond tot u geen klonten meer ziet. Zorg dat u niets van het geneesmiddel morst. Het geneesmiddel moet wit en troebel zijn.
- d) Drink het bereide geneesmiddel op (innemen via de mond). Een andere mogelijkheid is deze: Zuig het geneesmiddel op uit het doseerbekertje in een spuit. De spuit kan dan worden toegediend via de mond.
- e) Na het doorslikken van het mengsel kan er nog wat geneesmiddel (residu) in het doseerbekertje of de spuit liggen. Dat is lastig te zien.
- f) Spoel het doseerbekertje of de spuit met nog een klein beetje drinkwater (ongeveer 5-10 ml) en neem dit in via de mond.
- g) Gebruik alleen water om de dispergeerbare tablet in op te lossen.

OF

- 3) Toegediend worden via een voedingssonde (zacht buisje dat via de neus in de maag komt)
 - a) Neem altijd eerst contact op met uw arts of apotheker voordat u Ezmekly via een voedingssonde toedient. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u dan voordoen hoe u het Ezmekly-mengsel moet toedienen via een voedingssonde.
 - b) Het Ezmekly-mengsel kan worden toegediend via een neus-maagsonde (NG) of maagsonde (G) van maat French 8 of hoger.
 - c) Gebruik alleen voedingssondes van polyvinylchloride (PVC) of polyurethaan (PUR).
 - d) Het kan zijn dat u een ENFIT-adapter nodig heeft om de spuit aan de voedingssonde te koppelen.
 - e) Volg de stappen hierboven om de tablet goed met water te mengen.
 - f) Nadat u de tablet heeft gemengd met 5-10 ml water, moet u het opgeloste geneesmiddel vanuit het doseerbekertje opzuigen in een spuit.
 - g) Druk de suspensie in de voedingssonde. Houd daarbij de spuit horizontaal (plat).
 - h) Gebruik nog eens 5-10 ml water om het bekertje te spoelen. Zuig het mengsel op in de spuit en druk dat door de voedingssonde.
 - i) Spoel de voedingssonde vlak voor en na het toedienen van de Ezmekly-suspensie door volgens de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

Wordt u (of uw kind) misselijk na het innemen van dit middel?

Wordt u op een bepaald moment na het innemen van dit middel misselijk (en moet u overgeven)? Neem dan geen extra dosis in. Neem de volgende dosis in op het normale tijdstip.

Heeft u (of uw kind) te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan direct contact op met uw arts of apotheker.

Bent u (of uw kind) vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten dit middel in te nemen? Sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis in op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u (of uw kind) stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, want dan kunt u zich slechter gaan voelen. Stop alleen als uw arts zegt dat u dat moet doen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Uw arts kan de behandeling met Ezmekly tijdelijk stopzetten tot uw symptomen minder erg worden. Uw arts kan ook de dosis lager maken die u krijgt (zie rubriek 3 'Hoe neemt u (of uw kind) dit middel in').

Ernstige bijwerkingen

Oogproblemen (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Ezmekly kan oogproblemen veroorzaken bij volwassenen en kinderen. Sommige van deze oogproblemen kunnen zorgen voor een blokkade van de ader in het netvlies (retinale veneuze occlusie) of verschillende lagen van het oog laten los (loslating van retina-pigmentepitheel). Gaat u tijdens de behandeling wazig zien? Of krijgt u andere problemen met zien?. Vertel het dan meteen aan uw arts. Krijgt u een van de klachten hieronder? Dan kan uw arts u misschien vragen om met dit geneesmiddel te stoppen. Of uw arts stuurt u naar een specialist:

- wazig zien
- andere veranderingen in hoe goed u kunt zien (zoals minder goed zien, gekleurde stippen zien)

Krijgt u een van de bovenstaande erge bijwerkingen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt.

Volwassenen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- huiduitslag met een vlak verkleurd gebied of bultjes die op puistjes lijken (acneïforme dermatitis)
- diarree
- veel creatinefosfokinase in het bloed. Dit is een enzym dat vooral voorkomt in het hart en de hersenen en skeletspieren
- zich misselijk voelen
- overgeven
- pijn in de spieren of botten
- zich moe of zwak voelen of geen energie hebben (vermoeidheid)
- buikpijn
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag
- hoofdpijn
- verhoogde leverenzymwaarden bij bloedonderzoek
- zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)
- het hart pompt minder bloed rond (linkerventrieklejectiefractie verlaagd)
- droge huid
- jeuk
- haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- weinig neutrofielen en leukocyten in het bloed (typen witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- wondjes in de mond (stomatitis)
- droge mond
- infectie rond de nagels (paronychia)
- droge of jeukende huiduitslag (eczeem)
- veranderingen in haarkleur
- veranderingen in haartextuur

Jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder (pediatrische patiënten)

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veel creatinefosfokinase in het bloed. Dit is een enzym dat vooral voorkomt in het hart en de hersenen en skeletspieren
- diarree

- huiduitslag met een vlak verkleurd gebied of bultjes die op puistjes lijken (acneiforme dermatitis)
- pijn in spieren of botten
- buikpijn
- zich misselijk voelen
- overgeven
- het hart pompt minder bloed rond (ejectiefractie verlaagd)
- hoofdpijn
- uitslag
- infectie rond de nagels (paronychia)
- verlaagde bloedconcentraties van neutrofielen en leukocyten (typen witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- wondjes in de mond (stomatitis)
- verhoogde leverenzymwaarden bij bloedonderzoek
- droge huid
- haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- droge of jeukende huiduitslag (eczeem)
- jeuk
- veranderingen in haarkleur
- zich moe of zwak voelen of geen energie hebben (vermoeidheid)
- verstopping (obstipatie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderingen in haartextuur
- swelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Na het mengen van de tablet(ten) in water is het mengsel tot 6 uur stabiel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is mirdametinib.

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg mirdametinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E468) (zie rubriek 2 'Ezmekly bevat natrium')

Sucralose (E955)

Magnesiumstearaat (E572)

Druivensmaakstof:

Gedroogde glucosesiroop

Natuurlijke smaakstof

Gemodificeerd maïszetmeel (E1422)

Triacetine (E1518)

Hoe ziet Ezmekly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten

Ovale, witte tot gebroken witte dispergeerbare tabletten van 6 x 9 mm, met daarin aan één kant 'S' gestanst.

Ezmekly is verpakt in kunststof flessen, die beveiligd zijn met een moeilijk door kinderen te openen sluiting en een aluminiumfolie inductieafdichting. De flessen zijn opgevuld met watten.

Ezmekly 1 mg dispergeerbare tabletten worden geleverd in een doosje waar een fles met 42 of 84 dispergeerbare tabletten in zit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

Fabrikant

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Ierland.

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

<----->