

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg harde kapsler

Ezmekly 2 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ezmekly 1 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 2 mg mirdametinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Ezmekly 1 mg harde kapsler

Kapsel på størrelse 3 (omtrent 16 mm × 6 mm) bestående av en lysegrønn, ugjennomsiktig bunn og topp med «MIR 1 mg» trykt med hvitt blekk.

Ezmekly 2 mg harde kapsler

Kapsel på størrelse 1 (omtrent 19 mm × 7 mm) bestående av en hvit, ugjennomsiktig bunn og en blågrønn, ugjennomsiktig topp med «MIR 2 mg» trykt med hvitt blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ezmekly som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske og voksne pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ezmekly skal startes av lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med NF1-relaterte tumorer.

Dosering

Anbefalt dose av Ezmekly er 2 mg/m² kroppsoverflate (BSA) to ganger daglig (omtrent hver 12. time) de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus. Maksimal dose er 4 mg to ganger daglig (se tabell 1).

For pediatriske pasienter i alderen 2 til <6 år og for pasienter som ikke kan svelge kapsler hele, er Ezmekly også tilgjengelig som en dispergerbar tablettformulering på 1 mg som kan dispergeres i vann. Anbefalt dose for pasienter med BSA under 0,40 m² har ikke blitt fastslått.

Tabell 1: Anbefalt dose basert på kroppsoverflate

Kroppsoverflate (BSA)	Anbefalt dose
0,40 til 0,69 m ²	1 mg 2 ganger daglig
0,70 til 1,04 m ²	2 mg 2 ganger daglig
1,05 til 1,49 m ²	3 mg 2 ganger daglig
≥ 1,50 m ²	4 mg 2 ganger daglig

Behandlingsvarighet

Behandling med Ezmekly skal fortsette til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Dersom en dose av Ezmekly glemmes skal det ikke tas en ekstra dose. Pasienten skal fortsette med neste planlagte dose.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av Ezmekly skal det ikke tas en ekstra dose. Pasienten skal fortsette med neste planlagte dose. Håndter oppkast etter klinisk indikasjon, inkludert bruk av antiemetika.

Dosejusteringer

Avbrudd og/eller dosereduksjon eller permanent seponering av Ezmekly kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse (se pkt. 4.4 og 4.8). Anbefalte dosereduksjoner er oppgitt i tabell 2. Behandlingen skal seponeres dersom pasienten ikke tolererer Ezmekly etter én dosereduksjon.

Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner

Kroppsoverflate (BSA)	Redusert dose	
	Morgen	Kveld
0,40 til 0,69 m ²	1 mg én gang daglig	
0,70 til 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 til 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Behandling av pasienter i henhold til bivirkningene forbundet med dette legemidlet er vist i tabell 3.

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning^a	Anbefalte dosejusteringer for Ezmekly
Okulær toksisitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad ≤ 2	Fortsett behandlingen. Vurder oftalmologiske undersøkelser hver 2. til 4. uke frem til bedring.
Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen frem til bedring. Dersom bedring inntreffer ≤ 14 dager, gjenoppta med redusert dose (se tabell 2). Dersom bedring inntreffer innen >14 dager, vurder seponering.
Asymptomatisk retinal pigmentepitelløsning (RPED)	Fortsett behandlingen. Oftalmologisk undersøkelse skal utføres hver 3. uke inntil bedring.
Symptomatisk RPED	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Retinal veneokklusjon (RVO)	Seponer behandlingen permanent.
Redusert venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon (LVEF) (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF mindre enn 20% fra baseline som er høyere enn den nedre normalverdi.	Fortsett behandlingen.
Asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF på 10% eller høyere fra baseline som er lavere enn den nedre normalverdi.	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
For enhver absolutt reduksjon i LVEF på 20% eller mer fra baseline.	Seponer behandlingen permanent.
Hudtoksisitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad 1 eller grad 2 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Fortsett behandlingen.
Intolerabelt grad 2 eller grad 3 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Grad 3 eller grad 4 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	
Intolerabelt grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Grad 4	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2). Vurder seponering.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) versjon 5.0

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data hos pasienter i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ezmekly har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) eller pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), og derfor kan ingen doseanbefaling gis (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller totalt bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN). Ezmekly har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og derfor kan ingen doseanbefaling gis (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ezmekly hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ezmekly er til oral bruk.

Kapslene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Ezmekly kapsler skal svelges hele med drikkevann. Kapslene skal ikke tygges, knuses eller åpnes for å sikre at full dose administreres.

For pediatriske pasienter i alderen 2 til <6 år og for pasienter som ikke kan svelge hele kapsler, er Ezmekly også tilgjengelig som 1 mg dispergerbar tablett som kan dispergeres i vann. Se preparatomtalen for Ezmekly dispergerbare tabletter for administreringsmåte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Okulær toksisitet

Pasienter skal rådes til å rapportere alle nye synsforstyrrelser. RVO (retinal veneokklusjon) og RPED (retinal pigmentepiteløsning) ble ofte rapportert hos voksne pasienter som fikk Ezmekly i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Det er nødvendig å ha en omfattende oftalmologisk evaluering hos barn, ungdom og voksne før behandlingsstart, med jevne mellomrom under behandlingen, og når som helst en pasient rapporterer nye eller forverrede synsendringer som tåkesyn. Ved okulære bivirkninger skal behandling med mirdametinib avbrytes og deretter dosen reduseres, eller behandlingen seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen. Hvis RVO diagnostiseres, skal behandling med mirdametinib seponeres permanent. Hvis symptomatisk RPED diagnostiseres, skal behandling med mirdametinib avbrytes inntil bedring, og dosen reduseres når behandlingen gjenopptas. Behandlingen kan fortsettes hos pasienter som får diagnosen RPED uten redusert synsskarphet, men oftalmologisk undersøkelse skal utføres hver 3. uke inntil bedring (se pkt. 4.2).

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I ReNeu-studien forekom asymptomatisk reduksjon i LVEF $\geq 10\%$ fra baseline hos 16% av voksne pasienter og 27% av pediatriske pasienter. Alle tilfeller av redusert LVEF hos voksne eller pediatriske pasienter i de kliniske studiene var asymptomatiske (se pkt. 4.8).

Pasienter med en historie med nedsatt LVEF eller en baseline ejeksjonsfraksjon som er under institusjonens nedre normalgrense (LLN) har ikke blitt studert. LVEF skal evalueres med ekkokardiogram før behandlingsstart for å fastslå baselineverdier, hver 3. måned i løpet av det første året, deretter som klinisk indisert. Før behandlingsstart skal pasientene ha en ejeksjonsfraksjon over institusjonens LLN.

Redusert LVEF kan håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Hudtoksisitet

Bivirkninger på huden, inkludert utslett (akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett), tørr hud, pruritus, eksem og hårforandringer er rapportert i ReNeu-studien (se pkt. 4.8).

Pasienter skal kontakte lege eller sykepleier hvis de opplever hudreaksjoner. Støttende behandling, f.eks. bruk av mykgjørende kremer, skal igangsettes ved første tegn på hudtoksisitet. Behandling med mirdametinib skal avbrytes, dosen reduseres eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2).

Karsinogenitetsrisiko

En potensiell karsinogenitetsrisiko hos mennesker kunne ikke utelukkes ved det kliniske eksponeringsområdet (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner og menn

Mirdametinib anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.5 og 4.6). Både fertile mannlige og kvinnelige pasienter skal rådes til å bruke effektiv prevensjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfri».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført (se pkt. 5.2).

Effekter av andre legemidler på mirdametinibs farmakokinetikk

In vitro-studier viste at mirdametinib metaboliseres av flere uridin difosfat-glukuronosyltransferase (UGT) og karboksylesterase (CES)-enzymene. Ingen kliniske studier som vurderer effekten av en sterk induser og hemmer av disse enzymene er utført. Derfor skal forsiktighet utvises når mirdametinib brukes samtidig med legemidler som er kjent for å enten indusere eller hemme disse enzymene: probenecid, diklofenak (UGT-hemmere), rifampicin (UGT-induser) (se pkt. 5.2).

Effekter av mirdametinib på farmakokinetikken til andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler

Effekten av mirdametinib på eksponering av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler er ikke evaluert. Derfor skal bruk av en ekstra barrieremetode anbefales til kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Effekter av syrenedsettende midler på mirdametinib

Kombinasjonen av mirdametinib med protonpumpehemmere, syrenøytraliserende midler eller H₂-reseptorantagonister forventes ikke å ha klinisk betydning, ettersom mirdametinib ikke viser pH-avhengig oppløselighet. Ezmekly kan brukes samtidig med pH-modifiserende midler (dvs. H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere) uten restriksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal informeres om at Ezmekly kan forårsake fosterskader og unngå å bli gravide mens de bruker Ezmekly. Det anbefales at fertile kvinner tar en graviditetstest før behandlingen startes. Både fertile kvinnelige og mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i henholdsvis 6 måneder og 3 måneder etter siste dose. Effekten av mirdametinib på eksponering av systemiske hormonelle prevensjonsmidler er ikke evaluert, derfor skal kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler anbefales å bruke en barrieremetode i tillegg.

Graviditet

Det er begrenset data på bruk av mirdametinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ezmekly skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Hvis en kvinnelig pasient, eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient som bruker Ezmekly, blir gravid, skal hun informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om mirdametinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og amming skal derfor opphøre ved behandling med Ezmekly og skal ikke gjenopptas før 1 uke etter siste dose.

Fertilitet

Basert på funn hos dyr kan Ezmekly svekke fertiliteten hos fertile hanner og hunner. Reversibiliteten av effektene på hannlige og hunnlige reproduksjonsorganer hos dyr er ukjent (se pkt. 5.3). Det er ingen data på effekten av mirdametinib på fertilitet hos mennesker. Den mulige risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ezmekly kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet og tåkesyn er rapportert under behandling med mirdametinib (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse symptomene, skal utvise forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I den voksne gruppen med NF1-pasienter var de vanligste bivirkningene av alle grader akneiform dermatitt (83 %), diaré (55 %), kvalme (55 %), økt kreatinfosfokinase i blod (47 %), muskel- og skjelettsmerter (41 %), oppkast (37 %) og fatigue (36 %). Bivirkninger som førte til seponering hos > 1 voksen pasient var akneiform dermatitt, diaré, kvalme, utslett og oppkast. Følgende alvorlige bivirkninger ble rapportert: magesmerter (3 %), muskel- og skjelettsmerter (1,3 %) og retinal veneokklusjon (1,3 %).

I den pediatriiske gruppen med NF1-pasienter var de vanligste bivirkningene av alle grader økt kreatinfosfokinase i blod (59 %), diaré (53 %), akneiform dermatitt (43 %), muskel- og skjelettsmerter (41 %), magesmerter (40 %), oppkast (40 %) og hodepine (36 %). Følgende alvorlige bivirkning ble rapportert: muskel- og skjelettsmerter (1,7 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til mirdametinib er fastslått etter vurdering av en kombinert sikkerhetspopulasjon med 75 voksne og 58 pediatriske pasienter som fikk en dose på 2 mg/m² to ganger daglig de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus. Denne pasientgruppen besto av 114 pasienter (58 voksne, 56 pediatriske) i ReNeu (det pivotale datasettet) og 19 pasienter (17 voksne, 2 pediatriske) i NF-106.

I voksegruppen (N = 75) var median total varighet av mirdametinib-behandling 18,7 måneder (varierte fra 0,4 til 45,6 måneder).

I den pediatriske gruppen (N = 58, inkludert 32 pasienter i alderen ≥ 2 til 11 år), var median total varighet av mirdametinib-behandling 21,9 måneder (varierte fra 1,6 til 40,1 måneder).

Tabell 4 viser bivirkningene som ble identifisert i sikkerhetspopulasjonen.

Bivirkningene er organisert etter MedDRAs organklasser. Innen hver organklasse er foretrukne termer listet opp etter synkende frekvens, og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser for forekomster av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 4. Bivirkninger rapportert i sikkerhetspopulasjonen

MedDRA organklasse-system	MedDRA term	Utvalg av voksne pasienter (N=75)		Utvalg av pediatriske pasienter (N=58)	
		Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere	Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Paronyki	Vanlige (3 %)	-	Svært vanlige (33 %)	-
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige (16 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (36 %)	Vanlige (2 %)
Øyesykdommer	Tåkesyn	Vanlige (9 %)	-	Vanlige (7 %)	-
	Retinal veneokklusjon	Vanlige (3 %)	Vanlige (1 %)	-	-
	RPED (retinal pigmentepitel-løsning)	Vanlige (1 %)	-	-	-
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (55 %)	-	Svært vanlige (53 %)	Vanlige (5 %)
	Kvalme	Svært vanlige (55 %)	-	Svært vanlige (29 %)	-
	Oppkast	Svært vanlige (37 %)	-	Svært vanlige (40 %)	-
	Magesmerter ^a	Svært vanlige (20 %)	Vanlige (4 %)	Svært vanlige (40 %)	Vanlige (3 %)
	Forstoppelse	Svært vanlige (19 %)	-	Svært vanlige (10 %)	-
	Munntørrehet	Vanlige (7 %)	-	-	-
	Stomatitt ^b	Vanlige (5 %)	-	Svært vanlige (19 %)	-
	Akneiform dermatitt	Svært vanlige (83 %)	Vanlige (7 %)	Svært vanlige (43 %)	Vanlige (2 %)

MedDRA organklasse- system	MedDRA term	Utvalg av voksne pasienter (N=75)		Utvalg av pediatriske pasienter (N=58)	
		Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere	Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere
Hud- og underhuds- sykdommer	Utslett ^c	Svært vanlige (17 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (33 %)	Vanlige (2 %)
	Tørr hud	Svært vanlige (13 %)	-	Svært vanlige (17 %)	-
	Alopesi	Svært vanlige (12 %)	-	Svært vanlige (14 %)	-
	Pruritus	Svært vanlige (13 %)	-	Svært vanlige (12 %)	-
	Eksem	Vanlige (3 %)	-	Svært vanlige (14 %)	-
	Endret hårfarge	Vanlige (1 %)	-	Svært vanlige (12 %)	-
	Unormal hårtekstur	Vanlige (1 %)	-	Vanlige (5 %)	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter ^d	Svært vanlige (41 %)	Vanlige (7%)	Svært vanlige (41 %)	Vanlige (2 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Tretthet (fatigue)	Svært vanlige (36 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (12 %)	-
	Perifert ødem ^e	Svært vanlige (12 %)	-	Vanlige (5 %)	-
Undersøkelser	Økt kreatinfosfo- kinase i blodet	Svært vanlige (47 %)	Vanlige (3 %)	Svært vanlige (59 %)	Vanlige (5 %)
	Økt ASAT	Svært vanlige (16 %)	-	Vanlige (9 %)	-
	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Svært vanlige (14 %)	-	Svært vanlige (24 %)	-
	Redusert ejeksjons- fraksjon	Svært vanlige (12 %)	-	Svært vanlige (26 %)	Vanlige (2 %)
	Redusert antall nøytrofiler	Vanlige (8 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (30 %)	Svært vanlige (11 %)
	Redusert antall leukocytter	Vanlige (7 %)	-	Svært vanlige (39 %)	-
	Økt ALAT	Vanlige (7 %)	-	Svært vanlige (21 %)	-

^a Magesmerter omfatter magesmerter og smerter i øvre del av magen.

^b Stomatitt omfatter stomatitt, munnsår og aftøs sår.

^c Utslett omfatter utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, eksfoliativt utslett, papler, makulautslett, kløende utslett.

^d Muskel- og skjelettsmerter omfatter muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmarter, artralgi og beinsmerter.

^e Perifert ødem omfatter perifert ødem, perifer hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulær toksisitet

I ReNeu-studien ble retinal veneokklusjon (RVO) observert hos 3 % av voksne pasienter, inkludert grad 3 RVO hos 1,7 % av pasientene, noe som resulterte i permanent seponering. Asymptomatisk grad 1 retinal pigmentepitelløsning (RPED) forekom hos 1,7 % av pasientene og ble behandlet uten dosejustering. Tåkesyn ble rapportert av 12 % av voksne pasienter. Median tid til første forekomst av okulær toksisitet hos voksne var 147 dager. Median tid til bedring var 267 dager. Hos disse voksne rapporterte 38 % av pasientene bedring av sin okulære toksisitet, mens 25 % rapporterte bedring av hendelser med følgetilstander.

Tåkesyn ble rapportert av 7 % av pediatriske pasienter. Median tid til første forekomst av tåkesyn var 161 dager hos pediatriske pasienter. Median tid til bedring var 29 dager. Alle pediatriske pasienter rapporterte bedring av hendelser med tåkesyn (se pkt. 4.2 og 4.4).

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I ReNeu-studien ble asymptomatisk redusert LVEF rapportert hos 16 % av voksne. Av disse pasientene rapporterte bare én en LVEF på < 50 %, noe som førte til seponering etterfulgt av tilbakeføring til normale verdier. Av de gjenværende voksne pasientene med redusert LVEF hadde fem et doseavbrudd, og én pasient fikk en dosereduksjon. Median tid til første forekomst av redusert LVEF hos voksne var 70 dager. Redusert LVEF forsvant hos 89 % av voksne pasienter.

I ReNeu-studien ble asymptomatisk redusert LVEF rapportert hos 27 % av pediatriske pasienter. Av disse pasientene rapporterte én en LVEF på < 50 %, som returnerte til normale verdier uten dosejustering. Én pasient hadde en grad 3 redusert LVEF som forsvant uten dosejustering, og en annen pasient med grad 2 redusert LVEF hadde et doseavbrudd. De resterende 12 pasientenes hendelser med redusert LVEF var grad 2, og det ble ikke iverksatt noen tiltak med studiebehandlingen som respons på noen av disse hendelsene. Median tid til første forekomst av redusert LVEF hos pediatriske pasienter var 132 dager. Redusert LVEF forsvant hos 67 % av pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hudtoksisiteter

I ReNeu-studien forekom akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett hos 90 % av voksne pasienter. Grad 3 akneiform dermatitt og andre utslett forekom hos henholdsvis 9 % og 1,7 % av voksne pasienter. Utslett resulterte i seponering hos 10 % av voksne og dosereduksjon hos 10 % av voksne. Median tid til første utslett var 9 dager hos voksne pasienter. Median tid til bedring var 115 dager. Hos disse voksne pasientene rapporterte 33 (64 %) bedring av utslettene, 3 (6 %) rapporterte bedring med følgetilstander, og 8 (15 %) rapporterte at utslettene deres var i ferd med å forsvinne.

I ReNeu-studien forekom akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett hos 70 % av pediatriske pasienter. Grad 3 akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett forekom hos henholdsvis 1,8 % og 1,8 %. Utslett resulterte i seponering hos 4 % av pediatriske pasienter og dosereduksjon hos 4 % av pediatriske pasienter. Akneiform dermatitt forekom med høyere frekvens hos pasienter i alderen 12 til 17 år, mens andre utslett forekom med høyere frekvens hos pasienter i alderen 2 til 11 år. Median tid til første utslett hos pediatriske pasienter var 15 dager. Median tid til bedring var 155 dager. Hos disse pediatriske pasientene rapporterte 27 (69 %) bedring av utslettene sine, og 3 (8 %) rapporterte at utslettene deres var i ferd med å forsvinne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Muskel- og skjelettsmerter

I ReNeu-studien ble muskel- og skjelettsmerter (inkludert muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmarter, artralgi og beinsmerter) rapportert av 41 % av voksne og 41 % av pediatriske pasienter. Legemidler som ble brukt samtidig for å behandle muskel- og skjelettsmerter inkluderte ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, ikke-opioide smertestillende midler og glukokortikoider. Behandle muskel- og skjelettsmerter som klinisk indisert.

Økt ASAT og ALAT

I ReNeu-studien ble det observert endringer i laboratorieverdier for økt ALAT hos 9 % av voksne og 21 % av pediatriske pasienter. Endringer i laboratorieverdier for økt ASAT ble observert hos 18 % av voksne og 9 % av pediatriske pasienter. Alle hendelsene var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og ingen hendelser av grad 3 ble rapportert. Økt ALAT og ASAT resulterte ikke i noen seponering, dosereduksjon eller avbrudd. Overvåk og håndter økninger i ALAT og ASAT som klinisk indisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesiell behandling av overdosering. Ved overdose skal pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og få støttebehandling med hensiktsmessig overvåkning ved behov. Dialyse er ikke effektivt for behandling av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, mitogenaktiverte proteinkinasehemmere (MEK), ATC-kode: L01EE05

Virkningsmekanisme

Mirdametinib er en selektiv, ikke-kompetitiv hemmer av mitogenaktivert proteinkinase 1 og 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokkerer MEK-aktivitet og RAS-RAF-MEK signalveien. Derfor blokkerer MEK-hemming proliferasjon og overlevelse av tumorceller hvor RAF-MEK-ERK veien er aktivert.

Klinisk effekt

Effekten av mirdametinib ble evaluert med 114 pasienter i ReNeu, en multisenter, åpen, enkeltarmet fase 2-studie hos pasienter ≥ 2 år med symptomatisk inoperabel NF1-PN som forårsaket signifikant morbiditet. Inoperable PN var definert som en PN som ikke kunne bli fullstendig fjernet kirurgisk uten risiko for betydelig morbiditet på grunn av innkapsling av, eller nærhet til, vitale strukturer, invasivitet eller høy vaskularitet av PN. Pasientene fikk Ezmekly 2 mg/m² oralt to ganger daglig de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 58 voksne pasienter fikk Ezmekly. Median alder var 34,5 år (område 18 til 69 år); 85 % var kaukasiske, 64 % var kvinner og 3,4 % var over 65 år. Omtrent halvparten av pasientene (53 %) hadde en progredierende PN ved studiestart, 48 % hadde svulst i hode og nakke, og 69 % hadde tidligere kirurgi. Alle pasientene hadde signifikant morbiditet. De vanligst rapporterte morbiditetene var smerter (90 %), misdannelse eller større deformitet (52 %) og motorisk dysfunksjon (40 %).

Totalt 56 pediatriske pasienter fikk Ezmekly; 57 % var i alderen 2 til 11 år og 43 % var i alderen 12 til 17 år. Median alder var 10,0 år (område 2 til 17 år); 66 % var kaukasiske og 54 % var kvinner. Halvparten av deltakerne (50 %) hadde svulst i hode og nakke, de fleste deltakerne hadde en progredierende PN ved studiestart (63 %) og 36 % hadde tidligere kirurgi. Flertallet av pasientene (96 %) hadde signifikant morbiditet. De vanligst rapporterte morbiditetene var smerter (70 %), misdannelse eller større deformitet (50 %) og motorisk dysfunksjon (27 %).

Bekreftet objektiv responsrate (ORR) var det primære effektendepunktet, definert som prosentandel av pasienter med fullstendig respons (forsvinning av mål-PN) eller bekreftet delvis respons ($\geq 20\%$ reduksjon i PN-volum bekreftet ved påfølgende tumorvurderinger omtrent hver fjerde syklus innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen). Tumorresponsstatus ble vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) omtrent hver fjerde syklus ved bruk av volumetrisk magnetisk resonanstomografi (MRI)-analyse. Objektiv responsrate ble evaluert i henhold til Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-kriterier med to påfølgende vurderinger av delvis respons eller fullstendig respons ved en BICR innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen.

Et sekundært effektmål var å bestemme varigheten av respons for pasienter som oppnådde en bekreftet objektiv respons.

Effektresultatene er vist i tabell 5. Median tid til begynnende respons var 7,8 måneder (område: 4,0 måneder til 19,0 måneder) for voksenkohorten og 7,9 måneder (område: 4,1 måneder til 18,8 måneder) for barnekohorten. Median varighet av respons ble ikke nådd for noen av kohortene.

Tabell 5. Effektresultater i ReNeu

	Voksen (N=58)	Pediatrik (N=56)
Bekreftet objektiv responsrate per REiNS ved BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95% KI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bekreftet fullstendig respons, n (%)	0	0
Bekreftet delvis respons, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Varighet av respons		
DoR ≥ 12 måneder ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 måneder ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; BICR = blindet uavhengig sentral vurdering; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = varighet av respons

^a Bekreftet objektiv respons var definert som to påfølgende vurderinger av delvis respons eller fullstendig respons vurdert ved en BICR innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen.

^b Pasienter som ikke hadde noen MRI-vurdering etter baseline eller ingen bekreftet objektiv respons ble behandlet som ikke-respondere.

^c Innhentet ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^d Varighet av respons (datagrense, juni 2024) ble vurdert ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til mirdametininib ble studert hos friske personer, NF1-PN-pasienter og pasienter med avansert kreft.

Absorpsjon

Etter flere orale doser på 2 mg/m² to ganger daglig var det geometriske gjennomsnittet [geometrisk % variasjonskoeffisient (CV)] av C_{max} og AUC_{last} hos voksne deltakere med NF1-PN henholdsvis 188 (52 %) ng/ml og 431 (43 %) ng × t/ml. Etter oral dosering produserte mirdametinib maksimal steady state plasmakonsentrasjon (T_{max}) omtrent én time etter dosering.

Effekt av mat

Hos friske voksne personer med en enkel dose på 20 mg resulterte samtidig administrering av mirdametinib med et fettrikt og kaloririkt måltid i 43 % lavere C_{max}, mens arealet under konsentrasjons-tidskurven (AUC) ikke ble signifikant endret (AUC_{inf} ble redusert med 7 %). Tiden til maksimal konsentrasjon (T_{max}) ble forsinket med omtrent 3 timer. Effekten på C_{max} anses ikke som klinisk relevant på grunn av fravær av effekt på total eksponering.

Distribusjon

Etter en enkelt dose peroralt på 4 mg [¹⁴C]mirdametinib til friske personer var det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet for mirdametinib 255 l. Binding til humane plasmaproteiner er >99 %. Mirdametinib er hovedsakelig bundet til humant serumalbumin (>99 %). Binding til α1-syreglykoprotein (AAG) varierte fra 17,2 % til 54,3 %. Blod/plasma-forholdet for mirdametinib er 0,61.

Biotransformasjon

Mirdametinib metaboliseres i stor grad via glukuronidering, hydrolyse og oksidering via uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT) og karboksylesterase (CES)-enzymer, noe som resulterer i henholdsvis M22 (en sekundær O-glukuronidmetabolitt) og M15 (en karboksylsyremetabolitt). Mindre enn 10 % skilles ut uendret.

Interaksjoner

Effekt av mirdametinib på CYP450-enzymmer

In vitro er mirdametinib, M15 og M22 ikke hemmere av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Mirdametinib og M22 hemmer ikke CYP2C8 eller CYP2C9. M15 er en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*, men det er et lavt potensial for hemming ved klinisk relevante konsentrasjoner. Mirdametinib er ikke en induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 *in vitro*. Mirdametinib er en induktor av CYP3A4 *in vitro*, men det er et lavt potensial for CYP3A4-induksjon ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av mirdametinib på UDP-glukuronosyltransferase (UGT)

In vitro er mirdametinib ikke en hemmer av isoformene UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller UGT2B15 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* var M15 ikke en hemmer av isoformene UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eller UGT2B17. M15 er en hemmer av UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, men det er et lavt potensial for hemming ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av mirdametinib på legemiddeltransportører

In vitro hemmer ikke mirdametinib og M15 transportørene brystkreftresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

In vitro er M22 ikke en hemmer av transportørene P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K. Basert på *in vitro*-studier er M22 en hemmer av BCRP, OATP1B1 og OATP2B1. Den kliniske betydningen av disse effektene kan imidlertid ikke fastslås på grunn av usikkerhet med hensyn til maksimale plasmakonsentrasjoner av M22 og dets proteinbinding.

Basert på *in vitro*-studier er mirdametinib et substrat for BCRP- og P-gp-transportører, og M15 er et substrat for BCRP, men det er usannsynlig at de er klinisk relevante.

Eliminasjon

Etter en enkelt dose på 4 mg radiomerket mirdametinib til friske voksne personer ble 68% av dosen gjenfunnet i urin (0,7 % uendret), mens 27 % ble gjenfunnet i avføring (8,7 % uendret i urin og avføring). Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 28 timer. Den tilsynelatende systemiske clearance (CL/F) er 6,34 l/t.

Linearitet

Mirdametinib-eksponeringer, målt ved C_{max} og AUC_{tau} , økte generelt doseproporsjonalt fra 1 mg QD/BID til 30 mg BID. En lineær sammenheng mellom dose og eksponering ble bekreftet ved populasjonsfarmakokinetiske analyser over doseringsområdet 1 mg til 20 mg mirdametinib BID. Gjennomsnittlig akkumuleringsforhold varierte fra 1,1 til 1,9 på doseringsnivåer fra 1 til 30 mg.

Steady state-konsentrasjoner hos pasienter med NF1-PN oppnås i gjennomsnitt omtrent 6 dager etter gjentatt administrering.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse påvirker ikke alder (2 til 86 år), kjønn og etnisk opphav (72% hvite, 11% mørkhudede av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere og 12% asiatiske) farmakokinetikken til mirdametinib signifikant.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD).

Pasienter med kreatininclearance som indikerer mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon deltok i kliniske studier med mirdametinib. Populasjonsfarmakokinetisk analyse tyder på at mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert ved kreatininclearance) ikke påvirker eksponeringen for mirdametinib.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon indikerer ingen signifikante effekter på eksponering.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen hos barn er lik den hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pre-kliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi.

Gentoksisitet/Karsinogenitet

Mirdametinib var ikke gentoksisk i en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames) eller i en *in vitro* kromosomavviksanalyse av humane lymfocytter, men var tvetydig i *in vivo* mikronukleusstudien og *in vivo* kromosomavviksstudien hos rotter. En gentoksisitetsrisiko hos mennesker kunne ikke utelukkes ved det kliniske eksponeringsområdet.

Mirdametinib var ikke kreftfremkallende hos transgene mus ved en dose på 5 mg/kg/dag (3 ganger menneskelig eksponering). Siden en gentoksisitetsrisiko hos mennesker ikke kunne utelukkes ved klinisk eksponering, og den 2-årige karsinogenitetsstudien hos rotter er utført ved eksponeringer under klinisk eksponering, kunne en karsinogenitetsrisiko ikke utelukkes.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier på gjentatt peroral dosering, utført i opptil 3 måneder på rotter og hunder, var de primære toksisitetene på grunn av MEK-hemming i huden og mage-tarmkanal ved doser under menneskelig eksponering. I den 3 måneder lange studien på rotter med mirdametinib, ved doser omtrent tilsvarende menneskelig eksponering, viste rotter dysplasi i femoral vekstplate i epifysen, hypocellularitet i beinmargen i metafysen i rørknokler og fortykkelse av beintrabekler i metafysen i rørknokler. Hannrotter var mer følsomme for disse effektene. Disse beineffektene ble ikke sett hos andre arter (hunder, aper eller mus). Reversibilitet av dysplasi i vekstplate i epifysen var ikke evaluert. I toksisitetsstudier på gjentatt dosering hos rotter ble systemisk mineralisering og okulære funn (hornhinneopasitet og atrofi eller fortynning av hornhinneepitelet) observert ved doser under menneskelig eksponering.

Økning i leverenzymmer (rotter) og hepatocellulær nekrose (rotter, mus og hunder) ble observert ved eksponeringer lignende de ved klinisk eksponering. I en 2-ukers studie på cynomolgusaper ble det observert galleblæretoksisitet ved eksponeringer >2,5 ganger den menneskelige eksponeringen.

CNS-effekter ble observert hos hunder i 3-månedersstudien ved eksponeringer omtrent 1,5 ganger den menneskelige eksponeringen. Disse effektene hos hunder, inkludert nedsatt balanse og skjelvinger, var reversible, og det var ingen mikroskopisk korrelasjon.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I en fertilitetsstudie på hann- og hunnrotter påvirket ikke mirdametinib i en dose på opptil 1,0 mg/kg/dag (omtrent tilsvarende menneskelig eksponering ved anbefalt dose basert på AUC) paringsevnen eller fertiliteten hos begge kjønn. I en 3-måneders toksikologisk studie med gjentatt dosering hos rotter forårsaket mirdametinib redusert vekt av eggstokkorganer og økte follikulære cyster assosiert med reduksjon i antall corpora lutea ved doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 ganger menneskelig eksponering), samt redusert antall celler i testiklene og redusert vekt av bitestikkler ved 1 mg/kg/dag (2,1 ganger menneskelig eksponering).

I preliminaire studier av embryonal-føtal utviklingstoksisitet hos drektige rotter og kaniner induserte oral dosering av mirdametinib postimplantasjonstap (tidlig og sen resorpsjon) og redusert føtal kroppsvekt ved eksponeringer under menneskelig eksponering ved anbefalt dose. I den preliminaire rottestudien hadde et enkelt foster misdannelser i ekstremitetene ved doser 3,6 ganger høyere enn anbefalt dose til mennesker. Definitive studier av embryonal-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling ble ikke utført med mirdametinib.

Fototoksisitet

Mirdametinib var tvetydig i en *in vitro*-fototoksisitetsanalyse av musefibroblaster ved betydelig høyere konsentrasjoner enn klinisk eksponering, og ble ikke lagret i hud eller øyne hos rotter, noe som indikerer at det er lav risiko for fototoksisitet hos pasienter som tar mirdametinib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Kapselskall

Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Briljantblå (E133)

Trykksverte

Kaliumhydroksid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Renset vann
Skjellakk (E904)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

42 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE), sikret med barnesikret forsegling og induksjonsforsegling av aluminiumsfolie.

1 mg harde kapsler leveres i en eske som inneholder en flaske med 42 kapsler.
2 mg harde kapsler leveres i en eske som inneholder en flaske med 42 eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg mirdametinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

Ovale, hvite til off-white dispergerbare tabletter (omtrent 6 mm × 9 mm) preget med 'S' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ezmekly som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske og voksne pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ezmekly skal startes av lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med NF1-relaterte tumorer.

Dosering

Anbefalt dose av Ezmekly er 2 mg/m² kroppsoverflate (BSA) to ganger daglig (omtrent hver 12. time) de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus. Maksimal dose er 4 mg to ganger daglig (se tabell 1).

Ezmekly er også tilgjengelig i en hard kapselformulering. Dispergerbare tablettene anbefales til pasienter i alderen 2 til <6 år og til voksne som ikke er i stand til å svelge kapsler hele. Anbefalt dose for pasienter med BSA under 0,40 m² har ikke blitt fastslått.

Tabell 1: Anbefalt dose basert på kroppsoverflate

Kroppsoverflate (BSA)	Anbefalt dose
0,40 til 0,69 m ²	1 mg 2 ganger daglig
0,70 til 1,04 m ²	2 mg 2 ganger daglig
1,05 til 1,49 m ²	3 mg 2 ganger daglig
≥ 1,50 m ²	4 mg 2 ganger daglig

Behandlingsvarighet

Behandling med Ezmekly skal fortsette til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Dersom en dose av Ezmekly glemmes skal det ikke tas en ekstra dose. Pasienten skal fortsette med neste planlagte dose.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av Ezmekly skal det ikke tas en ekstra dose. Pasienten skal fortsette med neste planlagte dose. Håndter oppkast etter klinisk indikasjon, inkludert bruk av antiemetika.

Dosejusteringer

Avbrudd og/eller dosereduksjon eller permanent seponering av Ezmekly kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse (se pkt. 4.4 og 4.8). Anbefalte dosereduksjoner er oppgitt i tabell 2. Behandlingen skal seponeres dersom pasienten ikke tolererer Ezmekly etter én dosereduksjon.

Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner

Kroppsoverflate (BSA)	Redusert dose	
	Morgen	Kveld
0,40 til 0,69 m ²	1 mg én gang daglig	
0,70 til 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 til 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Behandling av pasienter i henhold til bivirkningene forbundet med dette legemidlet er vist i tabell 3.

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning ^a	Anbefalte dosejusteringer for Ezmekly
Okulær toksisitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad ≤ 2	Fortsett behandlingen. Vurder oftalmologiske undersøkelser hver 2. til 4. uke frem til bedring.
Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen frem til bedring. Dersom bedring inntreffer ≤ 14 dager, gjenoppta med redusert dose (se tabell 2). Dersom bedring inntreffer innen >14 dager, vurder seponering.
Asymptomatisk retinal pigmentepitelløsning (RPED)	Fortsett behandlingen. Oftalmologisk undersøkelse skal utføres hver 3. uke inntil bedring.
Symptomatisk RPED	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Retinal veneokklusjon (RVO)	Seponer behandlingen permanent.
Redusert venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon (LVEF) (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF mindre enn 20% fra baseline som er høyere enn den nedre normalverdi.	Fortsett behandlingen.
Asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF på 10% eller høyere fra baseline som er lavere enn den nedre normalverdi.	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
For enhver absolutt reduksjon i LVEF på 20% eller mer fra baseline.	Seponer behandlingen permanent.
Hudtoksisitet (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	
Grad 1 eller grad 2 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Fortsett behandlingen.
Intolerabelt grad 2 eller grad 3 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Grad 3 eller grad 4 akneiformt eller ikke-akneiformt dermatitt utslett	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	
Intolerabelt grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2).
Grad 4	Avbryt behandlingen frem til bedring. Gjenoppta med redusert dose (se tabell 2). Vurder seponering.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) versjon 5.0

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Det er begrensede kliniske data hos pasienter i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ezmekly har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) eller pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), og derfor kan ingen doseanbefaling gis (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller totalt bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN). Ezmekly har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og derfor kan ingen doseanbefaling gis (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ezmekly hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ezmekly er til oral bruk.

De dispergerbare tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Ezmekly dispergerbare tabletter kan svelges hele, eller hvis det ikke er mulig å svelge hele dispergerbare tabletter, kan dispergerbare tabletter dispergeres i vann før oral administrering via doseringskopp. Ezmekly oral suspensjon kan også administreres via en enteral ernæringssonde. Se pkt. 6.6 for instruksjoner om tilberedning og administrering av suspensjonen.

Ezmekly er også tilgjengelig som en kapselformulering. Det anbefales at de dispergerbare tablettene brukes til pasienter i alderen 2 til < 6 år og til voksne som ikke er i stand til å svelge kapsler.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Okulær toksisitet

Pasienter skal rådes til å rapportere alle nye synsforstyrrelser. RVO (retinal veneokklusjon) og RPED (retinal pigmentepitelløsning) ble ofte rapportert hos voksne pasienter som fikk Ezmekly i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Det er nødvendig å ha en omfattende oftalmologisk evaluering hos barn, ungdom og voksne før behandlingsstart, med jevne mellomrom under behandlingen, og når som helst en pasient rapporterer nye eller forverrede synsendringer som tåkesyn. Ved okulære bivirkninger skal behandling med mirdametinib avbrytes og deretter dosen reduseres, eller behandlingen seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen. Hvis RVO diagnostiseres, skal behandling med mirdametinib seponeres permanent. Hvis symptomatisk RPED diagnostiseres, skal behandling med mirdametinib avbrytes inntil bedring, og dosen reduseres når behandlingen gjenopptas. Behandlingen kan fortsettes hos pasienter som får diagnosen RPED uten redusert synsskarphet, men oftalmologisk undersøkelse skal utføres hver 3. uke inntil bedring (se pkt. 4.2).

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I ReNeu-studien forekom asymptomatisk reduksjon i LVEF $\geq 10\%$ fra baseline hos 16% av voksne pasienter og 27% av pediatrike pasienter. Alle tilfeller av redusert LVEF hos voksne eller pediatrike pasienter i de kliniske studiene var asymptomatiske (se pkt. 4.8).

Pasienter med en historie med nedsatt LVEF eller en baseline ejeksjonsfraksjon som er under institusjonens nedre normalgrense (LLN) har ikke blitt studert. LVEF skal evalueres med ekkokardiogram før behandlingsstart for å fastslå baselineverdier, hver 3. måned i løpet av det første året, deretter som klinisk indisert. Før behandlingsstart skal pasientene ha en ejeksjonsfraksjon over institusjonens LLN.

Redusert LVEF kan håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Hudtoksisitet

Bivirkninger på huden, inkludert utslett (akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett), tørr hud, pruritus, eksem og hårforandringer er rapportert i ReNeu-studien (se pkt. 4.8).

Pasienter skal kontakte lege eller sykepleier hvis de opplever hudreaksjoner. Støttende behandling, f.eks. bruk av mykgjørende kremer, skal igangsettes ved første tegn på hudtoksisitet. Behandling med mirdametinib skal avbrytes, dosen reduseres eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2).

Karsinogenitetsrisiko

En potensiell karsinogenitetsrisiko hos mennesker kunne ikke utelukkes ved det kliniske eksponeringsområdet (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner og menn

Mirdametinib anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.5 og 4.6). Både fertile mannlige og kvinnelige pasienter skal rådes til å bruke effektiv prevensjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfri».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført (se pkt. 5.2).

Effekter av andre legemidler på mirdametinibs farmakokinetikk

In vitro-studier viste at mirdametinib metaboliseres av flere uridin difosfat-glukuronosyltransferase (UGT) og karboksylesterase (CES)-enzymene. Ingen kliniske studier som vurderer effekten av en sterk inducer og hemmer av disse enzymene er utført. Derfor skal forsiktighet utvises når mirdametinib brukes samtidig med legemidler som er kjent for å enten indusere eller hemme disse enzymene: probenecid, diklofenak (UGT-hemmere), rifampicin (UGT-induser) (se pkt. 5.2).

Effekter av mirdametinib på farmakokinetikken til andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler

Effekten av mirdametinib på eksponering av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler er ikke evaluert. Derfor skal bruk av en ekstra barrieremetode anbefales til kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Effekter av syrenedsettende midler på mirdametinib

Kombinasjonen av mirdametinib med protonpumpehemmere, syrenøytraliserende midler eller H₂-reseptorantagonister forventes ikke å ha klinisk betydning, ettersom mirdametinib ikke viser pH-avhengig oppløselighet. Ezmekly kan brukes samtidig med pH-modifiserende midler (dvs. H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere) uten restriksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal informeres om at Ezmekly kan forårsake fosterskader og unngå å bli gravide mens de bruker Ezmekly. Det anbefales at fertile kvinner tar en graviditetstest før behandlingen startes. Både fertile kvinnelige og mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i henholdsvis 6 måneder og 3 måneder etter siste dose. Effekten av mirdametinib på eksponering av systemiske hormonelle prevensjonsmidler er ikke evaluert, derfor skal kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler anbefales å bruke en barrieremetode i tillegg.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av mirdametinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ezmekly skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Hvis en kvinnelig pasient, eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient som bruker Ezmekly, blir gravid, skal hun informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om mirdametinib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og amming skal derfor opphøre ved behandling med Ezmekly og skal ikke gjenopptas før 1 uke etter siste dose.

Fertilitet

Basert på funn hos dyr kan Ezmekly svekke fertiliteten hos fertile hanner og hunner. Reversibiliteten av effektene på hannlige og hunnlige reproduksjonsorganer hos dyr er ukjent (se pkt. 5.3). Det er ingen data på effekten av mirdametinib på fertilitet hos mennesker. Den mulige risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ezmekly kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet og tåkesyn er rapportert under behandling med mirdametinib (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse symptomene, skal utvise forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I den voksne gruppen med NF1-pasienter var de vanligste bivirkningene av alle grader akneiform dermatitt (83 %), diaré (55 %), kvalme (55 %), økt kreatinfosfokinase i blod (47 %), muskel- og skjelettsmerter (41 %), oppkast (37 %) og fatigue (36 %). Bivirkninger som førte til seponering hos > 1 voksen pasient var akneiform dermatitt, diaré, kvalme, utslett og oppkast. Følgende alvorlige bivirkninger ble rapportert: magesmerter (3 %), muskel- og skjelettsmerter (1,3 %) og retinal veneokklusjon (1,3%).

I den pediatriiske gruppen med NF1-pasienter var de vanligste bivirkningene av alle grader økt kreatinfosfokinase i blod (59 %), diaré (53 %), akneiform dermatitt (43 %), muskel- og skjelettsmerter (41 %), magesmerter (40 %), oppkast (40 %) og hodepine (36 %). Følgende alvorlige bivirkning ble rapportert: muskel- og skjelettsmerter (1,7 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til mirdametinib er fastslått etter vurdering av en kombinert sikkerhetspopulasjon med 75 voksne og 58 pediatriske pasienter som fikk en dose på 2 mg/m² to ganger daglig de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus. Denne pasientgruppen besto av 114 pasienter (58 voksne, 56 pediatriske) i ReNeu (det pivotale datasettet) og 19 pasienter (17 voksne, 2 pediatriske) i NF-106.

I voksegruppen (N = 75) var median total varighet av mirdametinib-behandling 18,7 måneder (varierte fra 0,4 til 45,6 måneder).

I den pediatriske gruppen (N = 58, inkludert 32 pasienter i alderen ≥ 2 til 11 år), var median total varighet av mirdametinib-behandling 21,9 måneder (varierte fra 1,6 til 40,1 måneder).

Tabell 4 viser bivirkningene som ble identifisert i sikkerhetspopulasjonen.

Bivirkningene er organisert etter MedDRAs organklasser. Innen hver organklasse er foretrukne termer listet opp etter synkende frekvens, og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser for forekomster av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 4. Bivirkninger rapportert i sikkerhetspopulasjonen

MedDRA organklasse-system	MedDRA term	Utvalg av voksne pasienter (N=75)		Utvalg av pediatriske pasienter (N=58)	
		Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere	Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Paronyki	Vanlige (3 %)	-	Svært vanlige (33 %)	-
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige (16 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (36 %)	Vanlige (2 %)
Øyesykdommer	Tåkesyn	Vanlige (9 %)	-	Vanlige (7 %)	-
	Retinal veneokklusjon	Vanlige (3 %)	Vanlige (1 %)	-	-
	RPED (retinal pigmentepitel-løsning)	Vanlige (1 %)	-	-	-
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (55 %)	-	Svært vanlige (53 %)	Vanlige (5 %)
	Kvalme	Svært vanlige (55 %)	-	Svært vanlige (29 %)	-
	Oppkast	Svært vanlige (37 %)	-	Svært vanlige (40 %)	-
	Magesmerter ^a	Svært vanlige (20 %)	Vanlige (4 %)	Svært vanlige (40 %)	Vanlige (3 %)
	Forstoppelse	Svært vanlige (19 %)	-	Svært vanlige (10 %)	-
	Munntørrehet	Vanlige (7 %)	-	-	-
	Stomatitt ^b	Vanlige (5 %)	-	Svært vanlige (19 %)	-
	Akneiform dermatitt	Svært vanlige (83 %)	Vanlige (7 %)	Svært vanlige (43 %)	Vanlige (2 %)

MedDRA organklasse- system	MedDRA term	Utvalg av voksne pasienter (N=75)		Utvalg av pediatriske pasienter (N=58)	
		Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere	Samlet frekvens (Alle CTCAE grader)	Frekvens av CTCAE grad 3 og høyere
Hud- og underhuds- sykdommer	Utslett ^c	Svært vanlige (17 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (33 %)	Vanlige (2 %)
	Tørr hud	Svært vanlige (13 %)	-	Svært vanlige (17 %)	-
	Alopesi	Svært vanlige (12 %)	-	Svært vanlige (14 %)	-
	Pruritus	Svært vanlige (13 %)	-	Svært vanlige (12 %)	-
	Eksem	Vanlige (3 %)	-	Svært vanlige (14 %)	-
	Endret hårfarge	Vanlige (1 %)	-	Svært vanlige (12 %)	-
	Unormal hårtekstur	Vanlige (1 %)	-	Vanlige (5 %)	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter ^d	Svært vanlige (41 %)	Vanlige (7 %)	Svært vanlige (41 %)	Vanlige (2 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Tretthet (fatigue)	Svært vanlige (36 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (12 %)	-
	Perifert ødem ^e	Svært vanlige (12 %)	-	Vanlige (5 %)	-
Undersøkelser	Økt kreatinfosfo- kinase i blodet	Svært vanlige (47 %)	Vanlige (3 %)	Svært vanlige (59 %)	Vanlige (5 %)
	Økt ASAT	Svært vanlige (16 %)	-	Vanlige (9 %)	-
	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Svært vanlige (14 %)	-	Svært vanlige (24 %)	-
	Redusert ejeksjons- fraksjon	Svært vanlige (12 %)	-	Svært vanlige (26 %)	Vanlige (2 %)
	Redusert antall nøytrofiler	Vanlige (8 %)	Vanlige (1 %)	Svært vanlige (30 %)	Svært vanlige (11 %)
	Redusert antall leukocytter	Vanlige (7 %)	-	Svært vanlige (39 %)	-
	Økt ALAT	Vanlige (7 %)	-	Svært vanlige (21 %)	-

^a Magesmerter omfatter magesmerter og smerter i øvre del av magen.

^b Stomatitt omfatter stomatitt, munnsår og aftøs sår.

^c Utslett omfatter utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, eksfoliativt utslett, papler, makulautslett, kløende utslett.

^d Muskel- og skjelettsmerter omfatter muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmarter, artralgi og beinsmerter.

^e Perifert ødem omfatter perifert ødem, perifer hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulær toksisitet

I ReNeu-studien ble retinal veneokklusjon (RVO) observert hos 3 % av voksne pasienter, inkludert grad 3 RVO hos 1,7 % av pasientene, noe som resulterte i permanent seponering. Asymptomatisk grad 1 retinal pigmentepitelløsning (RPED) forekom hos 1,7 % av pasientene og ble behandlet uten dosejustering. Tåkesyn ble rapportert av 12 % av voksne pasienter. Median tid til første forekomst av okulær toksisitet hos voksne var 147 dager. Median tid til bedring var 267 dager. Hos disse voksne rapporterte 38 % av pasientene bedring av sin okulære toksisitet, mens 25 % rapporterte bedring av hendelser med følgetilstander.

Tåkesyn ble rapportert av 7 % av pediatriske pasienter. Median tid til første forekomst av tåkesyn var 161 dager hos pediatriske pasienter. Median tid til bedring var 29 dager. Alle pediatriske pasienter rapporterte bedring av hendelser med tåkesyn (se pkt. 4.2 og 4.4).

Redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)

I ReNeu-studien ble asymptomatisk redusert LVEF rapportert hos 16 % av voksne. Av disse pasientene rapporterte bare én en LVEF på < 50 %, noe som førte til seponering etterfulgt av tilbakeføring til normale verdier. Av de gjenværende voksne pasientene med redusert LVEF hadde fem et doseavbrudd, og én pasient fikk en dosereduksjon. Median tid til første forekomst av redusert LVEF hos voksne var 70 dager. Redusert LVEF forsvant hos 89 % av voksne pasienter.

I ReNeu-studien ble asymptomatisk redusert LVEF rapportert hos 27 % av pediatriske pasienter. Av disse pasientene rapporterte én en LVEF på < 50 %, som returnerte til normale verdier uten dosejustering. Én pasient hadde en grad 3 redusert LVEF som forsvant uten dosejustering, og en annen pasient med grad 2 redusert LVEF hadde et doseavbrudd. De resterende 12 pasientenes hendelser med redusert LVEF var grad 2, og det ble ikke iverksatt noen tiltak med studiebehandlingen som respons på noen av disse hendelsene. Median tid til første forekomst av redusert LVEF hos pediatriske pasienter var 132 dager. Redusert LVEF forsvant hos 67 % av pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hudtoksisiteter

I ReNeu-studien forekom akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett hos 90 % av voksne pasienter. Grad 3 akneiform dermatitt og andre utslett forekom hos henholdsvis 9 % og 1,7 % av voksne pasienter. Utslett resulterte i seponering hos 10 % av voksne og dosereduksjon hos 10 % av voksne. Median tid til første utslett var 9 dager hos voksne pasienter. Median tid til bedring var 115 dager. Hos disse voksne pasientene rapporterte 33 (64 %) bedring av utslettene, 3 (6 %) rapporterte bedring med følgetilstander, og 8 (15 %) rapporterte at utslettene deres var i ferd med å forsvinne.

I ReNeu-studien forekom akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett hos 70 % av pediatriske pasienter. Grad 3 akneiformt og ikke-akneiformt dermatitt utslett forekom hos henholdsvis 1,8 % og 1,8 %. Utslett resulterte i seponering hos 4 % av pediatriske pasienter og dosereduksjon hos 4 % av pediatriske pasienter. Akneiform dermatitt forekom med høyere frekvens hos pasienter i alderen 12 til 17 år, mens andre utslett forekom med høyere frekvens hos pasienter i alderen 2 til 11 år. Median tid til første utslett hos pediatriske pasienter var 15 dager. Median tid til bedring var 155 dager. Hos disse pediatriske pasientene rapporterte 27 (69 %) bedring av utslettene sine, og 3 (8 %) rapporterte at utslettene deres var i ferd med å forsvinne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Muskel- og skjelettsmerter

I ReNeu-studien ble muskel- og skjelettsmerter (inkludert muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmarter, artralgi og beinsmerter) rapportert av 41 % av voksne og 41 % av pediatriske pasienter. Legemidler som ble brukt samtidig for å behandle muskel- og skjelettsmerter inkluderte ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, ikke-opioide smertestillende midler og glukokortikoider. Behandle muskel- og skjelettsmerter som klinisk indisert.

Økt ASAT og ALAT

I ReNeu-studien ble det observert endringer i laboratorieverdier for økt ALAT hos 9 % av voksne og 21 % av pediatriske pasienter. Endringer i laboratorieverdier for økt ASAT ble observert hos 18 % av voksne og 9 % av pediatriske pasienter. Alle hendelsene var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og ingen hendelser av grad 3 ble rapportert. Økt ALAT og ASAT resulterte ikke i noen seponering, dosereduksjon eller avbrudd. Overvåk og håndter økninger i ALAT og ASAT som klinisk indisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesiell behandling av overdosering. Ved overdose skal pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og få støttebehandling med hensiktsmessig overvåkning ved behov. Dialyse er ikke effektivt for behandling av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, mitogenaktiverte proteinkinasehemmere (MEK), ATC-kode: L01EE05

Virkningsmekanisme

Mirdametinib er en selektiv, ikke-kompetitiv hemmer av mitogenaktivert proteinkinase 1 og 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokkerer MEK-aktivitet og RAS-RAF-MEK signalveien. Derfor blokkerer MEK-hemming proliferasjon og overlevelse av tumorceller hvor RAF-MEK-ERK veien er aktivert.

Klinisk effekt

Effekten av mirdametinib ble evaluert med 114 pasienter i ReNeu, en multisenter, åpen, enkeltarmet fase 2-studie hos pasienter ≥ 2 år med symptomatisk inoperabel NF1-PN som forårsaket signifikant morbiditet. Inoperable PN var definert som en PN som ikke kunne bli fullstendig fjernet kirurgisk uten risiko for betydelig morbiditet på grunn av innkapsling av, eller nærhet til, vitale strukturer, invasivitet eller høy vaskularitet av PN. Pasientene fikk Ezmekly 2 mg/m² oralt to ganger daglig de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 58 voksne pasienter fikk Ezmekly. Median alder var 34,5 år (område 18 til 69 år); 85 % var kaukasiske, 64 % var kvinner og 3,4 % var over 65 år. Omtrent halvparten av pasientene (53 %) hadde en progredierende PN ved studiestart, 48 % hadde svulst i hode og nakke, og 69 % hadde tidligere kirurgi. Alle pasientene hadde signifikant morbiditet. De vanligst rapporterte morbiditetene var smerter (90 %), misdannelse eller større deformitet (52 %) og motorisk dysfunksjon (40 %).

Totalt 56 pediatriske pasienter fikk Ezmekly; 57 % var i alderen 2 til 11 år og 43 % var i alderen 12 til 17 år. Median alder var 10,0 år (område 2 til 17 år); 66 % var kaukasiske og 54 % var kvinner. Halvparten av deltakerne (50 %) hadde svulst i hode og nakke, de fleste deltakerne hadde en progredierende PN ved studiestart (63 %) og 36 % hadde tidligere kirurgi. Flertallet av pasientene (96 %) hadde signifikant morbiditet. De vanligst rapporterte morbiditetene var smerter (70 %), misdannelse eller større deformitet (50 %) og motorisk dysfunksjon (27 %).

Bekreftet objektiv responsrate (ORR) var det primære effektendepunktet, definert som prosentandel av pasienter med fullstendig respons (forsvinning av mål-PN) eller bekreftet delvis respons ($\geq 20\%$ reduksjon i PN-volum bekreftet ved påfølgende tumorvurderinger omtrent hver fjerde syklus innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen). Tumorresponsstatus ble vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) omtrent hver fjerde syklus ved bruk av volumetrisk magnetisk resonanstomografi (MRI)-analyse. Objektiv responsrate ble evaluert i henhold til Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-kriterier med to påfølgende vurderinger av delvis respons eller fullstendig respons ved en BICR innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen.

Et sekundært effektmål var å bestemme varigheten av respons for pasienter som oppnådde en bekreftet objektiv respons.

Effektresultatene er vist i tabell 5. Median tid til begynnende respons var 7,8 måneder (område: 4,0 måneder til 19,0 måneder) for voksenkohorten og 7,9 måneder (område: 4,1 måneder til 18,8 måneder) for barnekohorten. Median varighet av respons ble ikke nådd for noen av kohortene.

Tabell 5. Effektresultater i ReNeu

	Voksen (N=58)	Pediatrik (N=56)
Bekreftet objektiv responsrate per REiNS ved BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95% KI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bekreftet fullstendig respons, n (%)	0	0
Bekreftet delvis respons, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Varighet av respons		
DoR ≥ 12 måneder ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 måneder ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; BICR = blindet uavhengig sentral vurdering; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = varighet av respons

^a Bekreftet objektiv respons var definert som to påfølgende vurderinger av delvis respons eller fullstendig respons vurdert ved en BICR innen 2–6 måneder i løpet av 24-syklusbehandlingsfasen.

^b Pasienter som ikke hadde noen MRI-vurdering etter baseline eller ingen bekreftet objektiv respons ble behandlet som ikke-respondere.

^c Innhentet ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^d Varighet av respons (datagrense, juni 2024) ble vurdert ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til mirdametininib ble studert hos friske personer, NF1-PN-pasienter og pasienter med avansert kreft.

Absorpsjon

Etter flere orale doser på 2 mg/m² to ganger daglig var det geometriske gjennomsnittet [geometrisk % variasjonskoeffisient (CV)] av C_{max} og AUC_{last} hos voksne deltakere med NF1-PN henholdsvis 188 (52 %) ng/ml og 431 (43 %) ng × t/ml. Etter oral dosering produserte mirdametinib maksimal steady state plasmakonsentrasjon (T_{max}) omtrent én time etter dosering.

Effekt av mat

Hos friske voksne personer med en enkel dose på 20 mg resulterte samtidig administrering av mirdametinib med et fettrikt og kaloririkt måltid i 43 % lavere C_{max}, mens arealet under konsentrasjons-tidskurven (AUC) ikke ble signifikant endret (AUC_{inf} ble redusert med 7 %). Tiden til maksimal konsentrasjon (T_{max}) ble forsinket med omtrent 3 timer. Effekten på C_{max} anses ikke som klinisk relevant på grunn av fravær av effekt på total eksponering.

Distribusjon

Etter en enkelt dose peroralt på 4 mg [¹⁴C]mirdametinib til friske personer var det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet for mirdametinib 255 l. Binding til humane plasmaproteiner er >99 %. Mirdametinib er hovedsakelig bundet til humant serumalbumin (>99 %). Binding til α1-syreglykoprotein (AAG) varierte fra 17,2% til 54,3 %. Blod/plasma-forholdet for mirdametinib er 0,61.

Biotransformasjon

Mirdametinib metaboliseres i stor grad via glukuronidering, hydrolyse og oksidering via uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT) og karboksylesterase (CES)-enzymmer, noe som resulterer i henholdsvis M22 (en sekundær O-glukuronidmetabolitt) og M15 (en karboksylsyremetabolitt). Mindre enn 10 % skilles ut uendret.

Interaksjoner

Effekt av mirdametinib på CYP450-enzymmer

In vitro er mirdametinib, M15 og M22 ikke hemmere av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Mirdametinib og M22 hemmer ikke CYP2C8 eller CYP2C9. M15 er en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*, men det er et lavt potensial for hemming ved klinisk relevante konsentrasjoner. Mirdametinib er ikke en induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 *in vitro*. Mirdametinib er en induktor av CYP3A4 *in vitro*, men det er et lavt potensial for CYP3A4-induksjon ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av mirdametinib på UDP-glukuronosyltransferase (UGT)

In vitro er mirdametinib ikke en hemmer av isoformene UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller UGT2B15 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* var M15 ikke en hemmer av isoformene UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eller UGT2B17. M15 er en hemmer av UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, men det er et lavt potensial for hemming ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av mirdametinib på legemiddeltransportører

In vitro hemmer ikke mirdametinib og M15 transportørene brystkreftresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

In vitro er M22 ikke en hemmer av transportørene P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K. Basert på *in vitro*-studier er M22 en hemmer av BCRP, OATP1B1 og OATP2B1. Den kliniske betydningen av disse effektene kan imidlertid ikke fastslås på grunn av usikkerhet med hensyn til maksimale plasmakonsentrasjoner av M22 og dets proteinbinding.

Basert på *in vitro*-studier er mirdametinib et substrat for BCRP- og P-gp-transportører, og M15 er et substrat for BCRP, men det er usannsynlig at de er klinisk relevante.

Eliminasjon

Etter en enkelt dose på 4 mg radiomerket mirdametinib til friske voksne personer ble 68% av dosen gjenfunnet i urin (0,7 % uendret), mens 27 % ble gjenfunnet i avføring (8,7 % uendret i urin og avføring). Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 28 timer. Den tilsynelatende systemiske clearance (CL/F) er 6,34 l/t.

Linearitet

Mirdametinib-eksponeringer, målt ved $C_{\max}$ og AUC_{τ} , økte generelt doseproporsjonalt fra 1 mg QD/BID til 30 mg BID. En lineær sammenheng mellom dose og eksponering ble bekreftet ved populasjonsfarmakokinetiske analyser over doseringsområdet 1 mg til 20 mg mirdametinib BID. Gjennomsnittlig akkumuleringsforhold varierte fra 1,1 til 1,9 på doseringsnivåer fra 1 til 30 mg.

Steady state-konsentrasjoner hos pasienter med NF1-PN oppnås i gjennomsnitt omtrent 6 dager etter gjentatt administrering.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse påvirker ikke alder (2 til 86 år), kjønn og etnisk opphav (72 % hvite, 11 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere og 12 % asiatiske) farmakokinetikken til mirdametinib signifikant.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD).

Pasienter med kreatininclearance som indikerer mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon deltok i kliniske studier med mirdametinib. Populasjonsfarmakokinetisk analyse tyder på at mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert ved kreatininclearance) ikke påvirker eksponeringen for mirdametinib.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon indikerer ingen signifikante effekter på eksponering.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen hos barn er lik den hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pre-kliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi.

Gentoksisitet/Karsinogenitet

Mirdametinib var ikke gentoksisk i en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames) eller i en *in vitro* kromosomavviksanalyse av humane lymfocytter, men var tvetydig i *in vivo* mikronukleusstudien og *in vivo* kromosomavviksstudien hos rotter. En gentoksisitetsrisiko hos mennesker kunne ikke utelukkes ved det kliniske eksponeringsområdet.

Mirdametinib var ikke kreftfremkallende hos transgene mus ved en dose på 5 mg/kg/dag (3 ganger menneskelig eksponering). Siden en gentoksisitetsrisiko hos mennesker ikke kunne utelukkes ved klinisk eksponering, og den 2-årige karsinogenitetsstudien hos rotter er utført ved eksponeringer under klinisk eksponering, kunne en karsinogenitetsrisiko ikke utelukkes.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier på gjentatt peroral dosering, utført i opptil 3 måneder på rotter og hunder, var de primære toksisitetene på grunn av MEK-hemming i huden og mage-tarmkanal ved doser under menneskelig eksponering. I den 3 måneder lange studien på rotter med mirdametinib, ved doser omtrent tilsvarende menneskelig eksponering, viste rotter dysplasi i femoral vekstplate i epifysen, hypocellularitet i beinmargen i metafysen rørknokler og fortykkelse av beintrabekler i metafysen i rørknokler. Hannrotter var mer følsomme for disse effektene. Disse beineffektene ble ikke sett hos andre arter (hunder, aper eller mus). Reversibilitet av dysplasi i epifysær vekstplate var ikke evaluert. I toksisitetsstudier på gjentatt dosering hos rotter ble systemisk mineralisering og okulære funn (hornhinneopasitet og atrofi eller fortykning av hornhinneepitelet) observert ved doser under menneskelig eksponering.

Økning i leverenzymmer (rotter) og hepatocellulær nekrose (rotter, mus og hunder) ble observert ved eksponeringer lignende de ved klinisk eksponering. I en 2-ukers studie på cynomolgusaper ble det observert galleblæretoksisitet ved eksponeringer >2,5 ganger den menneskelige eksponeringen.

CNS-effekter ble observert hos hunder i 3-månedersstudien ved eksponeringer omtrent 1,5 ganger den menneskelige eksponeringen. Disse effektene hos hunder, inkludert nedsatt balanse og skjelvninger, var reversible, og det var ingen mikroskopisk korrelasjon.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I en fertilitetsstudie på hann- og hunnrotter påvirket ikke mirdametinib i en dose på opptil 1,0 mg/kg/dag (omtrent tilsvarende menneskelig eksponering ved anbefalt dose basert på AUC) paringsevnen eller fertiliteten hos begge kjønn. I en 3-måneders toksikologisk studie med gjentatt dosering hos rotter forårsaket mirdametinib redusert vekt av eggstokkorganer og økte follikulære cyster assosiert med reduksjon i antall corpora lutea ved doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 ganger menneskelig eksponering), samt redusert antall celler i testiklene og redusert vekt av bitestikkler ved 1 mg/kg/dag (2,1 ganger menneskelig eksponering).

I preliminære studier av embryonal-føtal utviklingstoksisitet hos drektige rotter og kaniner induserte oral dosering av mirdametinib postimplantasjonstap (tidlig og sen resorpsjon) og redusert føtal kroppsvekt ved eksponeringer under menneskelig eksponering ved anbefalt dose. I den preliminære rottestudien hadde et enkelt foster misdannelser i ekstremitetene ved doser 3,6 ganger høyere enn anbefalt dose til mennesker. Definitive studier av embryonal-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling ble ikke utført med mirdametinib.

Fototoksisitet

Mirdametinib var tvetydig i en *in vitro*-fototoksisitetsanalyse av musefibroblaster ved betydelig høyere konsentrasjoner enn klinisk eksponering, og ble ikke lagret i hud eller øyne hos rotter, noe som indikerer at det er lav risiko for fototoksisitet hos pasienter som tar mirdametinib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Sukralose (E955)
Magnesiumstearat (E572)

Drue smak:

Tørket glukosevæske
Naturlig smakstilsetning
Modifisert maisstivelse (E1422)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
6 timer etter dispergering av tablett(er) i vann.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE), sikret med barnesikret forsegling og induksjonsforsegling av aluminiumsfolie. Flaskene inneholder bomullsspiral.

En eske inneholder en flaske med 42 eller 84 dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av oral suspensjon

Pasienter skal instrueres om å dispergere det foreskrevne antallet dispergerbare tabletter fullstendig i en liten mengde drikkevann (ca. 5 til 10 ml) i en doseringskopp, hvis dosen skal gis som en oral suspensjon. Væsken skal virvles forsiktig til det ikke er noen klumper igjen og administreres oralt. Alternativt kan væsken trekkes opp i en oral sprøyte og administreres.

Administrering av oral suspensjon via doseringskopp

Etter at suspensjonen fra doseringskoppen eller oralsprøyten er svelget, skal doseringskoppen (eller sprøyten) skylles med en ekstra liten mengde drikkevann (ca. 5 til 10 ml) som administreres for å sikre at hele dosen blir tatt. Dosen skal kun tilberedes med vann.

Administrering av oral suspensjon via enteral ernæringssonde

Ved administrering med en enteral ernæringssonde, skal en passende kommersielt tilgjengelig gastrisk eller nasogastrisk sonde (på 8 French eller større) velges av helsepersonell. Enterale ernæringssonde laget av polyvinylklorid (PVC) og polyuretan (PUR) har vist seg å være kompatible med den orale suspensjonen. Den orale suspensjonen skal trekkes inn i sprøyten etter dispergering i 5-10 ml vann som beskrevet ovenfor og injiseres i et enteralt ernæringssonde med sprøyten plassert horisontalt. Etter administrering av den orale suspensjonen trekker du ytterligere 5-10 ml vann inn i sprøyten og administrerer det gjennom ernæringssonden for å sikre at eventuelle gjenværende legemiddel blir administrert til pasienten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EC) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107(c)7 av direktiv 2001/83/EC og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EC) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til mirdametinib ved behandling av symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske og voksne pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og oppover, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn en oppdatert analyse av studien MEK-NF-201 med data cut-off den 22. desember 2028 som vil gi ytterligere 5 års oppfølging.	Juni 2029
Ikke-intervensjonell sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS): For å bekrefte den langsiktige sikkerheten til mirdametinib, i behandling av symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske og voksne pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og over, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en studie utført på pasienter med NF1 som har blitt foreskrevet minst én dose mirdametinib og som er 2 år eller eldre ved starten av mirdametinib.	August 2033

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KAPSLER 1 MG YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 1 mg harde kapsler
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 1 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard
42 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1950/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ezmekly 1 mg kapsel

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**KAPSLER 1 MG FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 1 mg kapsler
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 1 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel
42 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Merck Europe B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1950/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KAPSLER 2 MG YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 2 mg harde kapsler
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 2 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard
42 harde kapsler
84 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ezmekly 2 mg kapsel

17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**KAPSLER 2 MG FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 2 mg kapsler
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 2 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel
42 kapsler
84 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Europe B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1950/004 42 kapsler

EU/1/25/1950/005 84 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DISPERGERBARE TABLETTER 1 MG YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergerbar tablett
42 dispergerbare tabletter
84 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hele eller dispergeres i vann.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1950/001 42 dispergerbare tabletter
EU/1/25/1950/002 84 dispergerbare tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**DISPERGERBARE TABLETTER 1 MG FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter
mirdametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg mirdametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergerbar tablett
42 dispergerbare tabletter
84 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hele eller dispergeres i vann.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Europe B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1950/001 42 dispergerbare tabletter

EU/1/25/1950/002 84 dispergerbare tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ezmekly 1 mg harde kapsler

Ezmekly 2 mg harde kapsler

mirdametinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ezmekly er og hva det brukes mot
2. Hva du (eller barnet ditt) må vite før du bruker Ezmekly
3. Hvordan du bruker Ezmekly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ezmekly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ezmekly er og hva det brukes mot

Ezmekly inneholder virkestoffet mirdametinib og er en mitogenaktivert proteinkinasehemmer (MEK).

Ezmekly brukes til å behandle plexiforme neurofibromer hos voksne, ungdommer og barn fra 2 år og oppover med en genetisk tilstand kalt neurofibromatose type 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutasjon (endring) i genet som koder for proteinet neurofibromin. Dette fører til tap av dette proteinet, som gjør at svulster kan vokse på nervene i kroppen. Ezmekly virker ved å blokkere visse proteiner som er involvert i veksten av disse tumorcellene, noe som forventes å krympe dem.

Spør lege dersom du har spørsmål om hvordan Ezmekly virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt foreskrevet til deg.

2. Hva du (eller barnet ditt) må vite før du bruker Ezmekly

Bruk ikke Ezmekly

- dersom du (eller barnet ditt) er allergisk overfor mirdametinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ezmekly, eller hvis noen av de følgende situasjonene gjelder deg (eller barnet ditt) mens du bruker Ezmekly. Legen din kan bestemme seg for å redusere dosen din, stoppe behandlingen midlertidig eller permanent:

- **Øyeproblemer**
Ezmekly kan forårsake øyeproblemer som kan føre til blindhet (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). En lege (øyespesialist) må undersøke synet ditt (synet til barnet ditt) før og regelmessig under behandlingen. Kontakt lege umiddelbart hvis du får tåkesyn eller andre synsforandringer under behandlingen.
- **Hjerteproblemer**
Ezmekly kan redusere mengden blod som hjertet ditt pumper (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). I kliniske studier med Ezmekly ved anbefalt dose forårsaket dette ingen symptomer, men det kan gjøre at du føler deg sliten. Informer legen umiddelbart hvis du føler deg sliten. Legen vil sjekke hvor godt hjertet ditt fungerer før og under behandlingen med Ezmekly.
- **Hudutslett**
Hudutslett er svært vanlig med Ezmekly og kan også bli alvorlig. Informer legen hvis du får et hudutslett som kan være humpete eller aknelignende (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). Legen kan gi veiledning for håndtering av hudutslettet ditt, inkludert behandling (f.eks. krem).
- **Graviditet**
Ezmekly anbefales ikke under graviditet. Informer legen umiddelbart hvis du eller partneren din blir gravid mens du tar dette legemidlet. Se avsnittet «Graviditet, amming og fertilitet» nedenfor.

Barn under 2 år

Ikke gi Ezmekly til barn under 2 år. Dette er fordi det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ezmekly

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Ezmekly anbefales ikke under graviditet. Det kan skade det ufødte barnet.

Hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, skal du rådføre deg med legen før du bruker dette legemidlet. Legen kan be deg om å ta en graviditetstest før du starter behandlingen.

Du eller partneren din skal ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon. Se «Prevensjon – informasjon for kvinner og menn» nedenfor.

Hvis du eller partneren din blir gravid under behandlingen, må du informere legen din umiddelbart.

Prevensjon – informasjon for kvinner og menn

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du bruker dette legemidlet og i 6 måneder etter siste dose. Hvis du er en mann som har en partner som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar dette legemidlet og i 3 måneder etter siste dose. Det er ikke kjent om Ezmekly reduserer hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker. Informer legen din hvis du eller partneren din bruker et hormonelt prevensjonsmiddel, da legen kan anbefale at du i tillegg bruker en annen form for prevensjon (f.eks. kondom).

Amming

Det er ikke kjent om Ezmekly går over i morsmelk. En risiko for det ammede barnet kan ikke utelukkes. Du skal ikke amme mens du bruker Ezmekly og i én uke etter siste dose med Ezmekly.

Fertilitet (evnen til å få barn)

Ezmekly kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner. Snakk med legen din før du starter behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Ezmekly kan forårsake bivirkninger, inkludert tretthet (følelse av å være sliten eller svak) og tåkesyn (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg sliten eller hvis du har synsproblemer (som tåkesyn).

Ezmekly inneholder natrium

Hver kapsel inneholder mindre enn 23 mg natrium (finnes i bordsalt), og er så godt som «natriumfri».

3. Hvordan du bruker Ezmekly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen vil finne riktig dose for deg (eller barnet ditt) basert på høyden og vekten din. Maksimal anbefalt dose er 8 mg daglig (4 mg hver 12. time). Legen vil fortelle deg hvor mange kapsler med Ezmekly du skal ta.

Hvordan du bruker det

- Ta Ezmekly gjennom munnen 2 ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom. Du skal ta dette legemidlet hver dag i 21 dager og deretter la være å ta det i 7 dager. Hver 28-dagers periode kalles en behandlingssyklus.
- Ta Ezmekly med eller uten mat.
- Svelg kapslene hele med vann.
- Ikke tygg, knus eller åpne kapslene.
- Du kan fortsette å ta dette legemidlet i behandlingssykluser til sykdommen din forverres eller bivirkningene blir uakseptable. Hvis du får bivirkninger, kan legen bestemme seg for å redusere dosen, stoppe behandlingen midlertidig eller permanent (se avsnitt 2 «Advarsler og forholdsregler»).
- Ezmekly er også tilgjengelig som en dispergerbar tablett. Legen vil bestemme riktig formulering for deg.

Hvis du (eller barnet ditt) kaster opp etter å ha tatt Ezmekly

Hvis du på noe tidspunkt kaster opp etter å ha tatt Ezmekly, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Hvis du (eller barnet ditt) tar mer Ezmekly enn du burde

Dersom du har tatt mer Ezmekly enn du skal, kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Hvis du (eller barnet ditt) har glemt å ta Ezmekly

Hvis du glemmer å ta en dose Ezmekly, hopper du over den glemte dosen og tar deretter neste dose til vanlig tid. Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du (eller barnet ditt) avbryter behandling med Ezmekly

Ikke slutt å ta Ezmekly med mindre legen din har gitt deg beskjed om det, da det kan forverre tilstanden din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt legen din hvis du opplever bivirkninger. Legen kan sette behandlingen med Ezmekly på pause inntil symptomene dine bedres, og/eller redusere dosen du får (se avsnitt 3 «Hvordan du bruker det»).

Alvorlige bivirkninger

Øyeproblemer (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Ezmekly kan forårsake øyeproblemer hos voksne og barn. Noen av disse øyeproblemene kan føre til blokkering av venen som drenerer fra øyet (retinal veneokklusjon eller løsning av forskjellige lag i øyet (retinal pigmentepitelløsning)). Kontakt legen din umiddelbart hvis du får tåkesyn eller andre endringer i synet ditt under behandlingen. Legen kan be deg om å slutte å bruke dette legemidlet eller henvise deg til en spesialist hvis du utvikler symptomer som inkluderer:

- tåkesyn
- andre synsforandringer (som redusert syn, fargede prikker i synet)

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Snakk med lege hvis du opplever noen av følgende bivirkninger.

Voksne

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- hudutslett med et flatt, misfarget område eller hevede, kviselignende kuler (akneiform dermatitt)
- diaré
- økte blodnivåer av kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- kvalme
- oppkast
- smerter i muskler eller bein
- følelse av tretthet, svakhet eller mangel på energi (utmattelse)
- magesmerter
- forstoppelse
- utslett
- hodepine
- økte nivåer av leverenzymmer, som vist i blodprøver
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)
- en reduksjon i mengden blod som hjertet pumper (redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon)
- tørr hud
- kløe
- hårtap eller tynning (alopesi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- reduserte nivåer av nøytrofiler og leukocytter i blodet (typer hvite blodlegemer som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- sår i munnen (stomatitt)
- munntørhet
- infeksjon rundt neglene (paronyki)
- tørt eller kløende hudutslett (eksem)
- endringer i hårfarge
- endringer i hårtekstur

Barn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- økte blodnivåer av kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- diaré
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller hevede, aknelignende kuler (akneiform dermatitt)
- smerter i muskler eller bein
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- en reduksjon i mengden blod som hjertet pumper (reduisert ejeksjonsfraksjon)
- hodepine
- utslett
- infeksjon rundt neglene (paronyki)
- reduserte blodnivåer av nøytrofiler og leukocytter (typer hvite blodlegemer som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- munnsår (stomatitt)
- økte nivåer av leverenzymmer som vist i blodprøver
- tørr hud
- hårtap eller tynning (alopesi)
- tørt eller kløende hudutslett (eksem)
- kløe
- endringer i hårfarge
- følelse av tretthet, svakhet eller mangel på energi (tretthet)
- forstoppelse

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- endringer i hårtekstur
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ezmekly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ezmekly

Virkestoffet er mirdametinib.

Ezmekly 1 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 2 mg mirdametinib.

Andre innholdsstoffer er:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Krysskarmellosenatrium (E468) (se avsnitt 2 «Ezmekly inneholder natrium»)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskall

Gelatin (E441)

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Briljantblå (E133)

Trykksverte

Kaliumhydroksid (E525)

Propylenglykol (E1520)

Renset vann

Skjellakk (E904)

Titandioksid (E171)

Hvordan Ezmekly ser ut og innholdet i pakningen

Ezmekly 1 mg harde kapsler (kapsler)

Kapsel som består av en lysegrønn, ugjennomsiktig bunn og topp med «MIR 1 mg» trykt med hvitt blekk på toppen.

Ezmekly 2 mg harde kapsler (kapsler)

Kapsel som består av en hvit, ugjennomsiktig bunn og en blågrønn, ugjennomsiktig topp med «MIR 2 mg» trykt med hvitt blekk på toppen.

Ezmekly er pakket i plastflasker, sikret med barnesikret lukkeordning og induksjonsforseglinger av aluminiumsfolie.

Ezmekly 1 mg harde kapsler leveres i en eske som inneholder én flaske med 42 kapsler.

Ezmekly 2 mg harde kapsler leveres i en eske som inneholder én flaske med 42 eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

Tilvirker

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter mirdametinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ezmekly er og hva det brukes mot
2. Hva du (eller barnet ditt) må vite før du bruker Ezmekly
3. Hvordan du bruker Ezmekly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ezmekly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ezmekly er og hva det brukes mot

Ezmekly inneholder virkestoffet mirdametinib og er en mitogenaktivert proteinkinase hemmer (MEK).

Ezmekly brukes til å behandle plexiforme neurofibromer hos voksne, ungdommer og barn fra 2 år og oppover med en genetisk tilstand kalt neurofibromatose type 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutasjon (endring) i genet som koder for proteinet neurofibromin. Dette fører til tap av dette proteinet, som gjør at svulster kan vokse på nervene i kroppen. Ezmekly virker ved å blokkere visse proteiner som er involvert i veksten av disse tumorcellene, noe som forventes å krympe dem.

Spør lege dersom du har spørsmål om hvordan Ezmekly virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt foreskrevet til deg.

2. Hva du (eller barnet ditt) må vite før du bruker Ezmekly

Bruk ikke Ezmekly

- dersom du (eller barnet ditt) er allergisk overfor mirdametinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ezmekly, eller hvis noen av de følgende situasjonene gjelder deg (eller barnet ditt) mens du bruker Ezmekly. Legen din kan bestemme seg for å redusere dosen din, stoppe behandlingen midlertidig eller permanent:

- **Øyeproblemer**
Ezmekly kan forårsake øyeproblemer som kan føre til blindhet (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). En lege (øyespesialist) må undersøke synet ditt (synet til barnet ditt) før og regelmessig under behandlingen. Kontakt lege umiddelbart hvis du får tåkesyn eller andre synsforandringer under behandlingen.
- **Hjerteproblemer**
Ezmekly kan redusere mengden blod som hjertet ditt pumper (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). I kliniske studier med Ezmekly ved anbefalt dose forårsaket dette ingen symptomer, men det kan gjøre at du føler deg sliten. Informer legen umiddelbart hvis du føler deg sliten. Legen vil sjekke hvor godt hjertet ditt fungerer før og under behandlingen med Ezmekly.
- **Hudutslett**
Hudutslett er svært vanlig med Ezmekly og kan også bli alvorlig. Informer legen hvis du får et hudutslett som kan være humpete eller aknelignende (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). Legen kan gi veiledning for håndtering av hudutslettet ditt, inkludert behandling (f.eks. krem).
- **Graviditet**
Ezmekly anbefales ikke under graviditet. Informer legen umiddelbart hvis du eller partneren din blir gravid mens du tar dette legemidlet. Se avsnittet «Graviditet, amming og fertilitet» nedenfor.

Barn under 2 år

Ikke gi Ezmekly til barn under 2 år. Dette er fordi det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ezmekly

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Ezmekly anbefales ikke under graviditet. Det kan skade det ufødte barnet.

Hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, skal du rådføre deg med legen før du bruker dette legemidlet. Legen kan be deg om å ta en graviditetstest før du starter behandlingen.

Du eller partneren din skal ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon. Se «Prevensjon – informasjon for kvinner og menn» nedenfor.

Hvis du eller partneren din blir gravid under behandlingen, må du informere legen din umiddelbart.

Prevensjon – informasjon for kvinner og menn

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du bruker dette legemidlet og i 6 måneder etter siste dose. Hvis du er en mann som har en partner som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar dette legemidlet og i 3 måneder etter siste dose. Det er ikke kjent om Ezmekly reduserer hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker. Informer legen din hvis du eller partneren din bruker et hormonelt prevensjonsmiddel, da legen kan anbefale at du i tillegg bruker en annen form for prevensjon (f.eks. kondom).

Amming

Det er ikke kjent om Ezmekly går over i morsmelk. En risiko for det ammede barnet kan ikke utelukkes. Du skal ikke amme mens du bruker Ezmekly og i én uke etter siste dose med Ezmekly.

Fertilitet (evnen til å få barn)

Ezmekly kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner. Snakk med legen din før du starter behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Ezmekly kan forårsake bivirkninger, inkludert tretthet (følelse av å være sliten eller svak) og tåkesyn (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg sliten eller hvis du har synsproblemer (som tåkesyn).

Ezmekly inneholder natrium

Hver dispergerbare tablett inneholder mindre enn 23 mg natrium (finnes i bordsalt), og er så godt som «natriumfri».

3. Hvordan du bruker Ezmekly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen vil finne riktig dose for deg (eller barnet ditt) basert på høyden og vekten din. Maksimal anbefalt dose er 8 mg daglig (4 mg hver 12. time). Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter med Ezmekly du skal ta.

Hvordan du bruker det

- Ta Ezmekly gjennom munnen 2 ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom. Du skal ta dette legemidlet hver dag i 21 dager og deretter la være å ta det i 7 dager. Hver 28-dagers periode kalles en behandlingssyklus.
- Ta Ezmekly med eller uten mat.
- Du kan fortsette å ta dette legemidlet i behandlingssykluser til sykdommen din forverres eller bivirkningene blir uakseptable. Hvis du får bivirkninger, kan legen bestemme seg for å redusere dosen, stoppe behandlingen midlertidig eller permanent (se avsnitt 2 «Advarsler og forholdsregler»).

De dispergerbare tablettene kan enten:

1) Svelges hele med drikkevann. Ikke del tabletter.

ELLER

2) Dispergeres i drikkevann. Følg disse instruksjonene for å dispergere tablettene:

- a) En doseringskopp (og en 10 ml sprøyte om nødvendig), levert av legen eller apoteket, kan brukes til å forberede og administrere legemidlet.
- b) Disperger det foreskrevne antallet dispergerbare tabletter i en liten mengde (ca. 5-10 ml) drikkevann i doseringskoppen.
- c) Virvle doseringskoppen forsiktig rundt slik at ingen klumper blir igjen. Pass på at du ikke søler ut noe av legemidlet. Legemidlet vil være hvitt og uklart.
- d) Administrer det tilberedte legemidlet gjennom munnen. Alternativt kan legemidlet trekkes opp fra doseringskoppen til en sprøyte og administreres.
- e) Etter å ha svelget suspensjonen, kan det fortsatt være noe legemiddel (rester) opp i doseringskoppen eller sprøyten som er vanskelig å se.
- f) Skyll beholderen med en ekstra liten mengde (ca. 5-10 ml) drikkevann og administrer.
- g) Kun vann skal brukes til å dispergere den dispergerbare tablettene.

ELLER

3) Administreres via ernæringssonde

- a) Snakk alltid med lege eller apotek før du administrerer Ezmekly suspensjon via en ernæringssonde. Legen din, sykepleier eller apotek skal vise deg hvordan du administrerer Ezmekly suspensjon via en ernæringssonde.
- b) Ezmekly suspensjon kan administreres via en nasogastrisk (NG) eller gastrisk (G) ernæringssonde på 8 French eller større.
- c) Bruk kun ernæringssonder laget av polyvinylklorid (PVC) eller polyuretan (PUR).
- d) Muligens trenger du en ENFIT-adapter for å koble sprøyten til ernæringssonden.
- e) Følg trinnene ovenfor for å dispergere tablettene riktig.

- f) Etter å ha dispergert tablettene i 5-10 ml vann, skal den orale suspensjonen trekkes opp fra doseringskoppen til en sprøyte.
- g) Administrer suspensjonen sakte inn i ernæringssonden mens du holder sprøyten i horisontal posisjon.
- h) Bruk ytterligere 5-10 ml vann til å skylle koppen og trekk opp skyllevannet inn i sprøyten og administrer det sakte gjennom ernæringssonden.
- i) Skyll ernæringssonden i henhold til produsentens instruksjoner umiddelbart før og etter administrering av Ezmekly-suspensjon.

Hvis du (eller barnet ditt) kaster opp etter å ha tatt Ezmekly

Hvis du på noe tidspunkt kaster opp etter å ha tatt Ezmekly, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Hvis du (eller barnet ditt) tar mer Ezmekly enn du burde

Dersom du har tatt mer Ezmekly enn du skal, kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Hvis du (eller barnet ditt) har glemt å ta Ezmekly

Hvis du glemmer å ta en dose Ezmekly, hopper du over den glemte dosen og tar deretter neste dose til vanlig tid. Ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du (eller barnet ditt) avbryter behandling med Ezmekly

Ikke slutt å ta Ezmekly med mindre legen din har gitt deg beskjed om det, da det kan forverre tilstanden din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt legen din hvis du opplever bivirkninger. Legen kan sette behandlingen med Ezmekly på pause inntil symptomene dine bedres, og/eller redusere dosen du får (se avsnitt 3 «Hvordan du bruker det»).

Alvorlige bivirkninger

Øyeproblemer (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Ezmekly kan forårsake øyeproblemer hos voksne og barn. Noen av disse øyeproblemene kan føre til blokkering av venen som drenerer fra øyet (retinal veneokklusjon eller løsning av forskjellige lag i øyet (retinal pigmentepitellosning)). Kontakt legen din umiddelbart hvis du får tåkesyn eller andre endringer i synet ditt under behandlingen. Legen kan be deg om å slutte å bruke dette legemidlet eller henvise deg til en spesialist hvis du utvikler symptomer som inkluderer:

- tåkesyn
- andre synsforandringer (som redusert syn, fargede prikker i synet)

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Snakk med lege hvis du opplever noen av følgende bivirkninger.

Voksne

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- hudutslett med et flatt, misfarget område eller hevede, kviselignende kuler (akneiform dermatitt)
- diaré
- økte blodnivåer av kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- kvalme

- oppkast
- smerter i muskler eller bein
- følelse av tretthet, svakhet eller mangel på energi (utmattelse)
- magesmerter
- forstoppelse
- utslett
- hodepine
- økte nivåer av leverenzym, som vist i blodprøver
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)
- en reduksjon i mengden blod som hjertet pumper (reduert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon)
- tørr hud
- kløe
- hårtap eller tynning (alopesi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- reduserte nivåer av nøytrofiler og leukocytter i blodet (typer hvite blodlegemer som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- sår i munnen (stomatitt)
- munntørrhet
- infeksjon rundt neglene (paronyki)
- tørt eller kløende hudutslett (eksem)
- endringer i hårfarge
- endringer i hårtekstur

Barn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- økte blodnivåer av kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- diaré
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller hevede, aknelignende kuler (akneiform dermatitt)
- smerter i muskler eller bein
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- en reduksjon i mengden blod som hjertet pumper (reduert ejeksjonsfraksjon)
- hodepine
- utslett
- infeksjon rundt neglene (paronyki)
- reduserte blodnivåer av nøytrofiler og leukocytter (typer hvite blodlegemer som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- sår i munnen (stomatitt)
- økte nivåer av leverenzym som vist i blodprøver
- tørr hud
- hårtap eller tynning (alopesi)
- tørt eller kløende hudutslett (eksem)
- kløe
- endringer i hårfarge
- følelse av tretthet, svakhet eller mangel på energi (tretthet)
- forstoppelse

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- endringer i hårtekstur
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ezmekly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter dispergering av tablett(e) i vann er suspensjonen stabil i opptil 6 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ezmekly

Virkestoffet er mirdametinib.

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg av mirdametinib.

Andre innholdsstoffer er:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Krysskarmellosenatrium (E468) (se avsnitt 2 «Ezmekly inneholder natrium»)

Sukralose (E955)

Magnesiumstearat (E572)

Drue smak:

Tørket glukosevæske

Naturlig smakstilsetning

Modifisert maisstivelse (E1422)

Triacetin (E1518)

Hvordan Ezmekly ser ut og innholdet i pakningen

Ezmekly 1 mg dispergerbare tabletter

Ovale, hvite til off-white dispergerbare tabletter 6 mm × 9 mm preget med 'S' på den ene siden.

Ezmekly er pakket i plastflasker, sikret med barnesikret lukkeordning og induksjonsforseglinger av aluminiumsfolie. Flaskene inneholder bomullsspiral.

Ezmekly dispergerbare tabletter leveres i en eske som inneholder en flaske med 42 eller 84 dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

<----->