

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg mirdametynibu.

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg mirdametynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde

Kapsułka o rozmiarze 3 (około 16 mm× 6 mm) składająca się z jasnozielonego nieprzezroczystego korpusu i wieczka z wydrukowanym białym tuszem "MIR 1 mg".

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde

Kapsułka o rozmiarze 1 (około 19 mm× 7 mm) składająca się z białego nieprzezroczystego korpusu i niebiesko-zielonego nieprzezroczystego wieczka z wydrukowanym białym tuszem "MIR 2 mg".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Ezmekly w monoterapii jest wskazany w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Ezmekly powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Ezmekly wynosi 2 mg/m² powierzchni ciała (*ang. body surface area*, BSA), dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin) przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. Maksymalna dawka wynosi 4 mg dwa razy na dobę (patrz Tabela 1).

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <6 lat oraz pacjentów, którzy nie są w stanie połykać kapsułek w całości, produkt Ezmekly jest również dostępny w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 1 mg. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA poniżej 0,40 m².

Tabela 1: Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała

Powierzchnia ciała (BSA)	Zalecana dawka
0,40-0,69 m ²	1 mg dwa razy na dobę
0,70-1,04 m ²	2 mg dwa razy na dobę
1,05-1,49 m ²	3 mg dwa razy na dobę
≥ 1,50 m ²	4 mg dwa razy na dobę

Czas leczenia

Leczenie produktem Ezmekly należy kontynuować do czasu progresji PN lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Ezmekly nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien kontynuować przyjmowanie kolejnej zaplanowanej dawki.

Wymioty

Jeśli po podaniu produktu Ezmekly wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. W przypadku wystąpienia wymiotów należy postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym zastosować leki przeciwwymiotne.

Dostosowanie dawki

Przerwanie i (lub) zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie produktu Ezmekly może być konieczne w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji (patrz punkty 4.4 i 4.8). Zalecane zmniejszenie dawki podano w Tabeli 2. U pacjentów, którzy nie tolerują produktu Ezmekly po jednokrotnym zmniejszeniu dawki, należy przerwać na stałe podawanie leku.

Tabela 2: Zalecana redukcja dawek

Powierzchnia ciała (<i>ang. body surface area</i> , BSA)	Zmniejszona dawka	
	Rano	Wieczorem
0,40-0,69 m ²	1 mg raz na dobę	
0,70-1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05-1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Postępowanie z pacjentami w zależności od działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Nasilenie działań niepożądanych ^a	Zalecana modyfikacja dawki leku Ezmekly
Toksyczność dla oczu (patrz punkty 4.4 i 4.8)	
Stopień ≤ 2	Należy kontynuować leczenie. Należy rozważyć przeprowadzanie badań okulistycznych co 2 do 4 tygodni aż do uzyskania poprawy.
Stopień ≥ 3	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Jeśli poprawa nastąpi po ≤14 dniach, leczenie należy wznowić w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2). Jeśli poprawa nastąpi w ciągu >14 dni, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Bezobjawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelium detachment, RPED)	Należy kontynuować leczenie. Badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie, aż do ustąpienia objawów.
Objawowe RPED	Należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Niedrożność żył siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO)	Należy przerwać leczenie na stałe.
Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) (patrz punkty 4.4 i 4.8).	
Bezobjawowy, bezwzględny spadek LVEF mniejszy niż 20% w stosunku do wartości wyjściowej i większy niż dolna granica normy.	Należy kontynuować leczenie.
Bezobjawowy, bezwzględny spadek LVEF o 10% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej i poniżej dolnej granicy normy.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
W przypadku bezwzględnego spadku LVEF o 20% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej.	Należy przerwać podawanie leku na stałe.
Toksyczny wpływ na skórę (patrz punkty 4.4 i 4.8)	
Wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa stopnia 1 lub 2.	Należy kontynuować leczenie.
Nietolerowalna wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa w stopniu 2. lub 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa stopnia 3. lub 4.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	
Nietolerowalny stopień 2. lub 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Stopień 4.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2). Rozważyć przerwanie podawania leku.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) wersja 5.0

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku 65 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji. Produktu leczniczego Ezmekly nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} \geq 15$ do < 30 mL/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), dlatego nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> \text{ULN}$ do $1,5 \times \text{ULN}$ lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{ULN}$ i $\text{AspAT} > \text{ULN}$), w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji. Produktu Ezmekly nie badano u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ezmekly u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Lek Ezmekly jest stosowany doustnie.

Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

Kapsułki Ezmekly należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć, łamać ani otwierać, aby zapewnić podanie pełnej dawki.

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 6 lat oraz dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych kapsulek, produkt leczniczy Ezmekly jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 1 mg. Sposób podawania znajduje się w ChPL tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej Ezmekly.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczny wpływ na oczy

Pacjentom należy zalecić aby zgłaszali wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Zakrzep żyły siatkówki (*ang. retinal vein occlusion* RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (*ang. retinal pigment epithelial detachment* RPED) zgłaszano często u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt Ezmekly w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży oraz dorosłych konieczna jest wykonanie kompleksowej oceny okulistycznej przed rozpoczęciem leczenia, w regularnych odstępach w trakcie leczenia oraz za każdym razem, gdy pacjent zgłasza nowe lub nasilające się zmiany widzenia, takie jak niewyraźne widzenie. W przypadku ocznych działań niepożądanych, leczenie mirdametynibem należy przerwać, a następnie zmniejszyć dawkę lub trwale przerwać podawanie leku w zależności od nasilenia działania niepożądanego.

W przypadku rozpoznania RVO leczenie mirdametynibem należy trwale przerwać. W przypadku rozpoznania objawowej RPED leczenie mirdametynibem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów, a po wznowieniu leczenia zmniejszyć dawkę. U pacjentów, u których zdiagnozowano RPED bez pogorszenia ostrości widzenia, leczenie można kontynuować, ale należy przeprowadzać ocenę okulistyczną co 3 tygodnie aż do ustąpienia objawów (patrz punkt 4.2).

Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)

Bezobjawowe zmniejszenie LVEF $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiło u 17% dorosłych pacjentów i u 27% dzieci i młodzieży w badaniu ReNeu. Wszystkie przypadki zmniejszenia LVEF u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych były bezobjawowe (patrz punkt 4.8).

Nie badano pacjentów z zaburzeniami LVEF w wywiadzie lub wyjściową frakcją wyrzutową poniżej wartości instytucjonalnej dolnej granicy normy (ang. lower limit of normal, LLN). LVEF należy ocenić za pomocą echokardiogramu przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni mieć frakcję wyrzutową powyżej wartości instytucjonalnej LLN.

Przy zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) można zastosować przerwę w leczeniu, zmniejszyć dawkę lub zaprzestać podawania leku (patrz punkt 4.2).

Toksyczny wpływ na skórę

W badaniu ReNeu zgłaszano skórne działania niepożądane, w tym wysypkę (trądzikowe i nietrądzikowe zapalenie skóry), suchość skóry, świąd, egzemę i zmiany w owłosieniu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek reakcje skórne. Przy pierwszych objawach toksycznego wpływu na skórę należy rozpocząć leczenie wspomagające, np. stosowanie kremów zmiękczających. Terapię mirdametynibem należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub trwale odstawić w zależności od nasilenia działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Ryzyko rakotwórczości

Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka rakotwórczości wśród ludzi poddanych ekspozycji klinicznej (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Nie zaleca się stosowania mirdametynibu u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Pacjentom płci męskiej i żeńskiej (w wieku rozrodczym) należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę mirdametynibu

Badania *in vitro* wykazały, że mirdametynib jest metabolizowany przez wiele enzymów glukuronozylotransferazy difosforanu urydyny (UGT) i karboksyesterazy (CES). Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ silnego induktora i inhibitora tych enzymów. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania mirdametynibu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są induktorami lub inhibitorami tych enzymów: probenecyd, diklofenak (inhibitory UGT), ryfampicyna (induktor UGT) (patrz punkt 5.2).

Wpływ mirdametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie oceniano wpływu mirdametynibu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo. Dlatego kobietom stosującym działające ogólnoustrojowo hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie dodatkowej metody barierowej (patrz punkt 4.6).

Wpływ środków zobojętniających kwas solny w żołądku na mirdametynib

Nie oczekuje się, aby połączenie mirdametynibu z inhibitorami pompy protonowej, lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku lub antagonistami receptora H_2 miało znaczenie kliniczne, ponieważ mirdametynib nie wykazuje rozpuszczania zależnego od pH. Ezmekly może być stosowany jednocześnie ze środkami modyfikującymi pH żołądka (tj. antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej) bez ograniczeń.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że produkt Ezmekly może powodować uszkodzenie płodu i że należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Ezmekly. Zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia. Zarówno pacjentkom, jak i pacjentom (w wieku rozrodczym) należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz odpowiednio przez 6 miesięcy i 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Wpływ mirdametynibu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo nie został oceniony, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo należy zalecić dodanie metody barierowej.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania mirdametynibu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Ezmekly nie należy stosować w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta płci męskiej otrzymującego produkt Ezmekly zajdzie w ciążę, powinna zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirdametynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Ezmekly i nie należy go wznowiać przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

W oparciu o wyniki badań na zwierzętach, Ezmekly może zaburzać płodność u samców i samic w wieku rozrodczym. Odwracalność wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt nie jest znana (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących wpływu mirdametynibu na płodność u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ezmekly może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia mirdametynibem zgłaszano występowanie zmęczenia i niewyraźnego widzenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W grupie dorosłych pacjentów z NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: trądzikowe zapalenie skóry (83%), biegunka (55%), nudności (55%), zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi (47%), ból mięśniowo-szkieletowy (41%), wymioty (37%) i zmęczenie (36%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u >1 dorosłego pacjenta obejmowały trądzikowe zapalenie skóry, biegunkę, nudności, wysypkę i wymioty. Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: ból brzucha (3%), ból mięśniowo-szkieletowy (1,3%) i niedrożność żył siatkówki (1,3%).

W grupie dzieci i młodzieży z NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (59%), biegunka (53%), trądzikowe zapalenie skóry (43%), ból mięśniowo-szkieletowy (41%), ból brzucha (40%), wymioty (40%) i ból głowy (36%). Zgłoszono następujące ciężkie działanie niepożądane: ból mięśniowo-szkieletowy (1,7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa mirdametynibu został określony na podstawie oceny bezpieczeństwa połączonej populacji 75 pacjentów dorosłych i 58 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którym podawano dawkę 2 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez pierwsze 21 dni każdego dnia z 28-dniowego cyklu. Ta grupa pacjentów obejmowała 114 pacjentów (58 dorosłych, 56 z grupy dzieci i młodzieży) w badaniu ReNeu (kluczowy zbiór danych) i 19 pacjentów (17 dorosłych, 2 z grupy dzieci i młodzieży) w badaniu NF-106.

W grupie dorosłych (N = 75) średnia liczona z całkowitego czas trwania leczenia mirdametynibem wynosiła 18,7 miesięcy (zakres: od 0,4 do 45,6 miesięcy).

W grupie dzieci i młodzieży (N= 58, w tym 32 pacjentów w wieku ≥ 2 do 11 lat) średnia liczona z całkowitego czasu trwania leczenia wynosiła 21,9 miesięcy (zakres: 1,6 do 40,1 miesięcy).

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w grupie objętej badaniem bezpieczeństwa.

Działania niepożądane są klasyfikowane według klasy układów i narządów MedDRA (SOC). W obrębie każdego SOC preferowane terminy są uporządkowane według malejącej częstości, a następnie według malejącej ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w populacji objętej badaniem bezpieczeństwa

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Często (3%)	-	Bardzo często (33%)	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (16%)	Często (1%)	Bardzo często (36%)	Często (2%)
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często (9%)	-	Często (7%)	-
	Niedrożność żył siatkówki	Często (3%)	Często (1%)	-	-
	RPED (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki)	Często (1%)	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (55%)	-	Bardzo często (53%)	Często (5%)
	Nudności	Bardzo często (55%)	-	Bardzo często (29%)	-
	Wymioty	Bardzo często (37%)	-	Bardzo często (40%)	-
	Ból brzucha ^a	Bardzo często (20%)	Często (4%)	Bardzo często (40%)	Często (3%)
	Zaparcia	Bardzo często (19%)	-	Bardzo często (10%)	-
	Suchość w jamie ustnej	Często (7%)	-	-	-
	Zapalenie jamy ustnej ^b	Często (5%)	-	Bardzo często (19%)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikowe zapalenie skóry	Bardzo często (83%)	Często (7%)	Bardzo często (43%)	Często (2%)
	Wysypka ^c	Bardzo często (17%)	Często (1%)	Bardzo często (33%)	Często (2%)

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
	Sucha skóra	Bardzo często (13%)	-	Bardzo często (17%)	-
	Łysienie	Bardzo często (12%)	-	Bardzo często (14%)	-
	Świąd	Bardzo często (13%)	-	Bardzo często (12%)	-
	Egzema	Często (3%)	-	Bardzo często (14%)	-
	Zmiany koloru włosów	Często (1%)	-	Bardzo często (12%)	-
	Nieprawidłowa struktura włosów	Często (1%)	-	Często (5%)	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^d	Bardzo często (41%)	Często (7%)	Bardzo często (41%)	Często (2%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często (36%)	Często (1%)	Bardzo często (12%)	-
	Obrzęk obwodowy ^e	Bardzo często (12%)	-	Często (5%)	-
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często (47%)	Często (3%)	Bardzo często (59%)	Często (5%)
	Zwiększona aktywność AspAT	Bardzo często (16%)	-	Często (9%)	-
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często (14%)	-	Bardzo często (24%)	-
	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	Bardzo często (12%)	-	Bardzo często (26%)	Często (2%)

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
	Zmniejszona liczba neutrofilii	Często (8%)	Często (1%)	Bardzo często (30%)	Bardzo często (11%)
	Zmniejszona liczba leukocytów	Często (7%)	-	Bardzo często (39%)	-
	Zwiększona aktywność ALAT	Często (7%)	-	Bardzo często (21%)	-

^a Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból górnej części brzucha

^b Zapalenie jamy ustnej obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe.

^c Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę złuszczącą, grudkę, wysypkę plamistą, wysypkę swędzącą.

^d Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśniowe, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, bóle stawów, ból kości.

^e Obrzęk obwodowy obejmuje obrzęk obwodowy, opuchliznę obwodową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczny wpływ na oczy

W badaniu ReNeu niedrożność żył siatkówki (RVO) zaobserwowano u 3% dorosłych pacjentów, w tym RVO stopnia 3. u 1,7% pacjentów, co spowodowało trwałe odstawienie leku. Bezobjawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) stopnia 1. wystąpiło u 1,7% pacjentów i było leczone bez modyfikacji dawki. Niewyraźne widzenie zgłosiło 12% dorosłych pacjentów. Średni czas do pierwszego wystąpienia toksyczności ocznej u dorosłych wynosił 147 dni. Średni czas do ustąpienia objawów wynosił 267 dni. U tych dorosłych pacjentów 38% zgłosiło ustąpienie toksyczności ocznej, podczas gdy 25% zgłosiło ustąpienie zdarzeń z następstwami.

Niewyraźne widzenie zgłosiło 7% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Średni czas do pierwszego wystąpienia niewyraźnego widzenia wynosił 161 dni u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Średni czas do ustąpienia objawów wynosił 29 dni. Wszyscy pacjenci z grupy dzieci i młodzieży zgłosili ustąpienie przypadków niewyraźnego widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)

W badaniu ReNeu bezobjawowe zmniejszenie LVEF odnotowano u 16% dorosłych. Spośród tych pacjentów tylko jeden zgłosił obniżenie LVEF do < 50%, co spowodowało przerwanie podawania leku, a następnie powrotu do wartości prawidłowych. Spośród pozostałych dorosłych pacjentów ze zmniejszoną LVEF u pięciu przerwano podawanie leku, a u jednego zmniejszono dawkę. Średni czas do pierwszego wystąpienia obniżonej LVEF u dorosłych wynosił 70 dni. Zmniejszona LVEF ustąpiła u 89% dorosłych pacjentów.

W badaniu ReNeu bezobjawowe zmniejszenie LVEF odnotowano u 27% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Spośród tych pacjentów jeden zgłosił zmniejszenie LVEF do < 50%, które powróciło do wartości prawidłowych bez modyfikacji dawki. U jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie LVEF

stopnia 3, które ustąpiło bez modyfikacji dawki, a u innego pacjenta ze zmniejszeniem LVEF stopnia 2 przerwano podawanie leku. U pozostałych 12 pacjentów spadek LVEF był stopnia 2. i nie podjęto żadnych działań związanych z badanym leczeniem w odpowiedzi na którekolwiek z tych zdarzeń. Średni czas do pierwszego wystąpienia zmniejszonej LVEF u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosił 132 dni. Zmniejszona LVEF ustąpiła u 67% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Toksyczny wpływ na skórę

W badaniu ReNeu trądzikowe i inne niż trądzikowe wysypki skórne wystąpiły u 90% dorosłych pacjentów. Zapalenie trądzikowe skóry stopnia 3. i inne wysypki wystąpiły odpowiednio u 9% i 1,7% dorosłych pacjentów. Wysypki spowodowały przerwanie leczenia u 10% dorosłych i zmniejszenie dawki u 10% dorosłych. Średni czas do pierwszego wystąpienia wysypki wynosił 9 dni u dorosłych pacjentów. Średni czas do ustąpienia wysypki wynosił 115 dni. U tych dorosłych pacjentów 33 (64%) zgłosiło ustąpienie wysypki, 3 (6%) zgłosiło ustąpienie wysypki z następstwami, a 8 (15%) zgłosiło, że wysypka ustępuje.

W badaniu ReNeu trądzikowe i nietrądzikowe zapalenie skóry wystąpiło u 70% pacjentów w grupie dzieci i młodzieży. Wysypki trądzikowe i nietrądzikowe stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 1,8% i 1,8% pacjentów. Wysypki spowodowały przerwanie leczenia u 4% pacjentów w grupie dzieci i młodzieży i zmniejszenie dawki u 4% pacjentów w grupie dzieci i młodzieży. Zapalenie trądzikowe skóry występowało z większą częstością u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, podczas gdy inne wysypki występowały z większą częstością u pacjentów w wieku od 2 do 11 lat. Średni czas do pierwszego wystąpienia wysypki u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosił 15 dni. Średni czas do ustąpienia choroby wynosił 155 dni. U tych pacjentów w grupie dzieci i młodzieży 27 (69%) zgłosiło ustąpienie wysypki, a 3 (8%) zgłosiło, że wysypka ustępuje (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ból mięśniowo-szkieletowy

W badaniu ReNeu ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśniowe, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, bóle stawów i ból kości) zgłaszało 41% dorosłych pacjentów i 41% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Leki stosowane jednocześnie w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego obejmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne, nieopiodowe przeciwbólowe produkty lecznicze i glikokortykosteroidy. Ból mięśniowo-szkieletowy należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zwiększona aktywność AspAT i AlAT

W badaniu ReNeu zmiany laboratoryjne aktywności AlAT zaobserwowano u 9% pacjentów dorosłych i 21% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Zmiany laboratoryjne aktywności AspAT zaobserwowano u 18% pacjentów dorosłych i 9% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń stopnia 3. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT nie spowodowało przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki ani przerwania podawania leku. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT należy kontrolować i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).*

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy bardzo dokładnie kontrolować czy u pacjentów występują objawy podmiotowe i przedmiotowe działań

niepożądanych i poddać leczeniu wspomagającemu z odpowiednim monitorowaniem w razie konieczności. Dializa jest nieskuteczna w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; Inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK), Kod ATC: L01EE05

Mechanizm działania

Mirdametynib jest selektywnym, niekompetycyjnym inhibitorem kinaz białkowych aktywowanych mitogenami 1 i 2 (MEK1/2). Mirdametynib blokuje aktywność MEK i mięsaka szczurzego (rapidly accelerated fibrosarcoma - RAS) - bardzo przyspieszonego wzrostu włókniakomięsaka (RAF) - MEK. W związku z tym hamowanie MEK blokuje proliferację i przeżywalność komórek nowotworowych, w których aktywowany jest szlak RAF-MEK-kinazy zewnątrzkomórkowej (ang. extracellular related kinase, ERK).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność mirdametynibu oceniano u 114 pacjentów w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu ReNeu fazy 2 u pacjentów w wieku ≥ 2 lat z objawowym nieoperacyjnym NF1-PN powodującym znaczną zachorowalność. Nieoperacyjny PN został zdefiniowany jako PN, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznej zachorowalności z powodu: otoczenia lub bliskości ważnych dla życia struktur, inwazyjności lub wysokiego unaczynienia PN. Pacjenci otrzymywali produkt Ezmekly w dawce 2 mg/m² pc. doustnie dwa razy na dobę przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Ezmekly otrzymało łącznie 58 dorosłych pacjentów. Średnia wieku wynosiła 34,5 roku (zakres od 18 do 69 lat); 85% pacjentów było rasy kaukaskiej, 64% stanowiły kobiety, a 3,4% było w wieku powyżej 65 lat. Około połowa pacjentów (53%) miała postępującą postać PN w momencie rozpoczęcia badania, 48% miało guza w głowie i szyi, a 69% miało wcześniejszą operację. U wszystkich pacjentów występowały ciężkie choroby. Najczęściej zgłaszanymi chorobami były: ból (90%), zniekształcenie lub znaczna deformacja (52%) oraz dysfunkcja ruchowa (40%).

Łącznie 56 pacjentów pediatrycznych otrzymało Ezmekly; 57% z nich było w wieku od 2 do 11 lat, a 43% w wieku od 12 do 17 lat. Mediana wieku wynosiła 10,0 lat (zakres od 2 do 17 lat); 66% pacjentów było rasy kaukaskiej, a 54% stanowiły kobiety. Połowa uczestników (50%) miała guza w głowie i szyi, większość uczestników miała postępującą postać PN w momencie przystąpienia do badania (63%), a 36% miało wcześniejszą operację. U większości pacjentów (96%) występowały ciężkie choroby. Najczęściej zgłaszanymi chorobami były ból (70%), zniekształcenie lub znaczna deformacja (50%) i dysfunkcja ruchowa (27%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate* - ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (zniknięcie docelowego PN) lub potwierdzoną częściową odpowiedzią ($\geq 20\%$ zmniejszenie objętości PN potwierdzone w kolejnych ocenach guza w przybliżeniu co cztery cykle w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia). Stan odpowiedzi guza był oceniany w drodze niezależnej, zaślepionej centralnej oceny (ang. *blinded independent central review* - BICR) w przybliżeniu co cztery cykle przy użyciu wolumetrycznej analizy rezonansu magnetycznego (MRI). Obiektywny odsetek odpowiedzi oceniano zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w neurofibromatozie i schwannomatozie (ang. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) z dwiema kolejnymi ocenami częściowej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi przez BICR w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia.

Drugorzędowym celem skuteczności było określenie czas trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 5. Średni czas do wystąpienia odpowiedzi wynosił dla kohorty dorosłych 7,8 miesiąca (zakres: od 4,0 miesiąca do 19,0 miesięcy) i dla kohorty dzieci i młodzieży 7,9 miesiąca (zakres: od 4,1 miesiąca do 18,8 miesięcy). Średni czas trwania odpowiedzi nie został osiągnięty dla żadnej z kohort.

Tabela 5. Wyniki skuteczności w ReNeu

	Dorośli (N=58)	Dzieci i młodzież (N=56)
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi na REiNS według BICR^(a) (.)^(b) n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Potwierdzona całkowita odpowiedź, n (%)	0	0
Potwierdzona częściowa odpowiedź, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Czas trwania odpowiedzi		
DoR $\geq$ 12 miesięcy ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 miesiące ^d	12 (50%)	14 (48%)

Skróty: CI = przedział ufności; BICR = ang. blinded independent central review (zaślepienia niezależna ocena centralna; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = czas trwania odpowiedzi.

^aPotwierdzona obiektywna odpowiedź została zdefiniowana jako dwie kolejne oceny częściowej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi ocenionej za pomocą BICR w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia.

^bPacjenci, u których nie przeprowadzono oceny MRI po wartości wyjściowej lub u których nie potwierdzono obiektywnej odpowiedzi, byli traktowani jako pacjenci niereagujący na leczenie.

^cUzyskane przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

^dCzas trwania odpowiedzi (punkt odcięcia danych, czerwiec 2024 r.) oceniono metodą Kaplana-Meiera.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Warunkowe zatwierdzenie

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę mirdametynibu badano u osób zdrowych, pacjentów z NF1-PN i pacjentów z zaawansowanym rakiem.

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym w dawce 2 mg/m² pc. dwa razy na dobę, średnia geometryczna – geomean [geometryczny % współczynnika zmienności (CV)] C_{max} i AUC_{last} u dorosłych uczestników z NF1-PN wynosiły odpowiednio 188 (52%) ng/mL i 431 (43%) ng × h/mL. Po podaniu doustnym mirdamety nib osiągał maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym (T_{max}) około godzinę po podaniu.

Wpływ pokarmu

U zdrowych dorosłych osób w pojedynczej dawce 20 mg, jednoczesne podawanie mirdamety nibu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem spowodowało obniżenie C_{max} o 43%, podczas gdy pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) nie uległo istotnej zmianie (AUC_{inf} zmniejszyło się o 7%). Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) był opóźniony o około 3 godziny. Wpływ na C_{max} nie jest uważany za istotny klinicznie ze względu na brak wpływu na ogólną ekspozycję.

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 4 mg [¹⁴C]mirdamety nibu u zdrowych osób, średnia pozorna objętość dystrybucji mirdamety nibu wynosiła 255 L. Wiązanie z białkami ludzkiego osocza wynosi >99%. Mirdamety nib wiąże się głównie z albuminami surowicy ludzkiej (>99%). Wiązanie z α1-kwaśną glikoproteiną (ang. α1-acid glycoprotein, AAG) wynosiło od 17,2% do 54,3%. Stosunek krwi do osocza dla mirdamety nibu wynosi 0,61.

Metabolizm

Mirdamety nib jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez glukuronidację i utlenianie za pośrednictwem enzymów glukuronozylotransferazy urydyno-difosforanowej (UGT) i karboksyesterazy (CES), w wyniku czego powstaje odpowiednio M22 (wtórny metabolit O-glukuronidowy) i M15 (metabolit kwasu karboksylowego). Mniej niż 10% jest wydalone w postaci niezmienionej.

Interakcje

Wpływ mirdamety nibu na enzymy CYP450

W warunkach *in vitro* mirdamety nib nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdamety nib jest induktorem CYP3A4 *in vitro*, jednak istnieje niski potencjał indukcji CYP3A4 w klinicznie istotnych stężeniach.

Wpływ mirdamety nibu na glukuronozylotransferazę UDP (UGT)

W warunkach *in vitro* mirdamety nib nie jest inhibitorem izoform UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 i UGT2B15 w klinicznie istotnych stężeniach.

Wpływ mirdamety nibu na transportery leków

Badania *in vitro* wskazują, że mirdamety nib i jego główny metabolit nie hamują transporterów białka oporności raka piersi (BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Na podstawie badań *in vitro* mirdamety nib jest substratem transporterów BCRP i P-gp, a jego główny metabolit jest substratem BCRP, ale jest mało prawdopodobne, aby miały one znaczenie kliniczne.

Eliminacja

U zdrowych osób dorosłych, po podaniu pojedynczej dawki 4 mg mirdamety nibu znakowanego radioaktywnie, 68% dawki zostało wydalone z moczem (0,7% w postaci niezmienionej), podczas gdy

27% zostało wydalone z kałem (8,7% w postaci niezmienionej w moczu i kale). Średni końcowy okres półtrwania wynosi 28 godzin. Pozorny klirens ogólnoustrojowy (CL/F) wynosi 6,34 l/h.

Liniowość

Ekspozycja na mirdametynib, mierzona za pomocą C_{max} i AUC_{tau} , generalnie wzrastała proporcjonalnie do dawki od 1 mg QD/BID do 30 mg BID. Liniowa zależność między dawką a ekspozycją została zweryfikowana przez analizy farmakokinetyczne populacji w zakresie dawek od 1 mg do 20 mg mirdametynibu BID. Średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,1 do 1,9 dla dawek od 1 do 30 mg.

Stężenia w stanie stacjonarnym u pacjentów z NF1-PN są osiąganym średnio po około 6 dniach od powtórnego podania.

Szczególne grupy pacjentów

W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji, wiek (od 2 do 86 lat), płeć i rasa (72% rasy białej, 11% rasy czarnej lub Afroamerykanów i 12% rasy azjatyckiej) nie wpływają znacząco na farmakokinetykę mirdametynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny wskazującym na łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek uczestniczyli w badaniach klinicznych mirdametynibu. Analiza farmakokinetyczna populacji wskazuje, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (szacowane na podstawie klirensu kreatyniny) nie mają wpływu na ekspozycję na mirdametynib.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na brak znaczącego wpływu na ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny u dzieci jest podobny do profilu u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Mirdametynib nie był genotoksyczny w teście odwrotnej mutacji bakteryjnej (Amesa) ani w teście aberracji chromosomalnej ludzkich limfocytów *in vitro*, ale wyniki były niejednoznaczne w teście mikrojądrowym *in vivo* i badaniu aberracji chromosomalnej *in vivo* u szczurów. Nie można wykluczyć ryzyka genotoksyczności wśród ludzi w zakresie klinicznej ekspozycji.

Mirdametynib nie był rakotwórczy u myszy transgenicznym w dawce 5 mg/kg/dobę (3-krotność ekspozycji u ludzi). Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka genotoksyczności u ludzi przy narażeniu klinicznym, a 2-letnie badanie rakotwórczości na szczurach przeprowadzono przy narażeniu poniżej narażenia klinicznego, nie można wykluczyć ryzyka rakotwórczości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Po doustnych dawkach wielokrotnych w badaniach toksyczności, prowadzonych przez okres do 3 miesięcy na szczurach i psach główne działania toksyczne związane z hamowaniem MEK dotyczyły skóry i przewodu pokarmowego przy dawkach poniżej dawki narażenia człowieka. W 3-miesięcznym badaniu na szczurach z mirdametynibem, przy dawkach w przybliżeniu odpowiadających narażeniu u ludzi, u szczurów stwierdzono dysplazję w nasadowej płytce wzrostowej kości udowej, hipokomórkowość metafizalną szpiku kostnego kości długich i przerost beleczek kostnych w przynasadach kości długich. Samce szczurów były bardziej wrażliwe na te efekty. Tych efektów kostnych nie zaobserwowano u innych gatunków (psów, małp lub myszy). Nie oceniano odwracalności dysplazji w nasadowej płytce wzrostowej. U szczurów zaobserwowano ogólnoustrojową mineralizację i zmiany oczne (zmętnienie rogówki i zanik lub ścięczenie nabłonka rogówki) w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przy dawkach poniżej dawki narażenia człowieka. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (szczury) i martwicę komórek wątroby (szczury, myszy i psy) obserwowano przy narażeniu podobnym do narażenia klinicznego. W 2-tygodniowym badaniu na małpach cynomolgus zaobserwowano toksyczne działanie na pęcherzyk żółciowy przy narażeniu >2,5 razy większym niż narażenie człowieka.

U psów w 3-miesięcznym badaniu zaobserwowano działanie na ośrodkowy układ nerwowy przy narażeniu około 1,5 razy większym niż narażenie człowieka; te działania u psów, w tym zaburzenia równowagi i drżenie, były odwracalne i nie było korelacji mikroskopowej.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

W badaniu płodności samców i samic szczurów mirdametynib w dawce do 1,0 mg/kg/dobę (w przybliżeniu równoważnej ekspozycji u ludzi w zalecanej dawce na podstawie AUC) nie wpływał na skuteczność krycia ani płodność u obu płci. W 3-miesięcznym badaniu toksykologicznym po podaniu wielokrotnym u szczurów mirdametynib powodował zmniejszenie masy jajników i zwiększenie liczby torbieli pęcherzykowych związanych ze zmniejszeniem liczby ciałek żółtych w dawkach $\geq 0,3$ mg/kg/dobę (0,5-krotność narażenia człowieka), a także hipokomórkowość jąder i zmniejszenie masy jąder w dawce 1 mg/kg/dobę (2,1 razy narażenia człowieka).

We wstępnych badaniach toksyczności rozwojowej zarodka i płodu u ciężarnych szczurów i królików, doustne podawanie mirdametynibu wywoływało utratę poimplantacyjną (wczesne i późne resorpcje) oraz zmniejszoną masę ciała płodu przy narażeniu poniżej narażenia człowieka przy zalecanej dawce. We wstępnym badaniu na szczurach u pojedynczego płodu wystąpiły wady rozwojowe kończyn przy dawkach 3,6-krotnie wyższych niż zalecane dawki dla ludzi. Nie przeprowadzono ostatecznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego oraz rozwoju przed- i pourodzeniowego z zastosowaniem mirdametynibu.

Fototoksyczność

Mirdametynib dał niejednoznaczne wyniki w teście fototoksyczności fibroblastów myszy *in vitro* przy znacznie wyższych stężeniach niż ekspozycje kliniczne i nie odkładał się w skórze ani oczach szczurów, co wskazuje na niskie ryzyko fototoksyczności u pacjentów przyjmujących mirdametynib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy (E133)

Tusz do nadruku

Potasu wodorotlenek (E525)
Glikol propylenowy (E1520)
Woda oczyszczona
Szelak (E904)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

42 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zabezpieczona zamknięciem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci i uszczelką indukcyjną z folii aluminiowej.

Kapsułki twarde 1 mg są dostarczane w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę po 42 kapsułki.

Kapsułki twarde 2 mg są dostarczane w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę po 42 lub 84 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NADOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1 mg mirdametynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Owalne, białe do białawych tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (około 6 mm × 9 mm) z wytłoczonym "S" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Lek Ezmekly w monoterapii jest wskazany w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (*ang. plexiform neurofibromas* PN) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Ezmekly powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami NF1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Ezmekly wynosi 2 mg/m² powierzchni ciała (*ang. body surface area* (BSA)), dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin) przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. Maksymalna dawka wynosi 4 mg dwa razy na dobę (patrz Tabela 1).

Lek Ezmekly jest również dostępny w postaci kapsułek twardych. Zaleca się stosowanie tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej pacjentów w wieku od 2 do <6 lat oraz u osób dorosłych, które nie są w stanie połykać kapsułek w całości. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów z BSA poniżej 0,40 m².

Tabela 1: Zalecana dawka na podstawie powierzchni ciała

Powierzchnia ciała (ang. body surface area, BSA)	Zalecana dawka
0,40 do 0,69 m ²	1 mg dwa razy na dobę

0,7 do 1,04 m ²	2 mg dwa razy na dobę
1,05-1,49 m ²	3 mg dwa razy na dobę
≥ 1,50 m ²	4 mg dwa razy na dobę

Czas leczenia

Leczenie produktem Ezmekly należy kontynuować do czasu progresji PN lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Ezmekly nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien kontynuować przyjmowanie kolejnej zaplanowanej dawki.

Wymioty

Jeśli po podaniu produktu Ezmekly wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. W przypadku wystąpienia wymiotów należy postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym zastosować leki przeciwwymiotne.

Dostosowanie dawki

Przerwanie i (lub) zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie produktu Ezmekly może być konieczne w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji (patrz punkty 4.4 i 4.8). Zalecane zmniejszenie dawki podano w Tabeli 2. U pacjentów, którzy nie tolerują produktu Ezmekly po jednokrotnym zmniejszeniu dawki, należy przerwać na stałe podawanie leku.

Tabela 2: Zalecana redukcja dawek

Powierzchnia ciała (ang. body surface area, BSA)	Zmniejszona dawka	
	Rano	Wieczorem
0,40 do 0,69 m ²	1 mg raz na dobę	
0,70 do 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 do 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Postępowanie z pacjentami w zależności od działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Nasilenie działań niepożądanych ^a	Zalecana modyfikacja dawki leku Ezmekly
Toksyczność dla oczu (patrz punkty 4.4 i 4.8)	
Stopień ≤ 2	Należy kontynuować leczenie. Należy rozważyć przeprowadzanie badań okulistycznych co 2 do 4 tygodni aż do uzyskania poprawy.
Stopień ≥ 3	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Jeśli poprawa nastąpi po ≤14 dniach, leczenie należy wznowić w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2). Jeśli poprawa nastąpi w ciągu >14 dni, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Bezobjawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelium detachment, RPED) dowolnego stopnia	Należy kontynuować leczenie. Badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie, aż do ustąpienia objawów.
Objawowe RPED	Należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Niedrożność żył siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO RVO)	Należy przerwać leczenie na stałe.
Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) (patrz punkty 4.4 i 4.8).	
Bezobjawowy, bezwzględny spadek LVEF mniejszy niż 20% w stosunku do wartości wyjściowej i większy niż dolna granica normy.	Należy kontynuować leczenie.
Bezobjawowy, bezwzględny spadek LVEF o 10 % lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej poniżej dolna granica normy.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
W przypadku bezwzględnego spadku LVEF o 20% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej.	Należy przerwać podawanie leku na stałe.
Toksyczny wpływ na skórę (patrz punkty 4.4 i 4.8)	
Wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa stopnia 1. lub 2.	Należy kontynuować leczenie.
Nietolerowalna wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa w stopniu 2. lub 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Wysypka trądzikowa lub nietrądzikowa stopnia 3. lub 4.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	
Nietolerowalny stopień 2. lub 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2).
Stopień 4.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania poprawy. Wznowić leczenia w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 2). Rozważyć przerwanie podawanie leku.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) wersja 5.0

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku 65 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji. Produktu leczniczego Ezmekly nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} \geq 15$ do < 30 mL/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), dlatego nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> \text{ULN}$ do $1,5 \times \text{ULN}$ lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{ULN}$ i $\text{AspAT} > \text{ULN}$), w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji. Produkt Ezmekly nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ezmekly u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ezmekly jest stosowany doustnie.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Ezmekly można połykać w całości lub, jeśli podanie całych tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest możliwe, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej można przed podaniem doustnym rozpuścić w wodzie używając kubka miarowego. Zawiesinę doustną Ezmekly można również podawać przez sondę dojelitową. Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania zawiesiny doustnej znajdują się w punkcie 6.6.

Ezmekly jest również dostępny w postaci kapsułek. Zaleca się stosowanie tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat oraz u osób dorosłych, które nie są w stanie połykać kapsułek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczny wpływ na oczy

Pacjentom należy zalecić aby zgłaszali wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Zakrzep żyły siatkówki (*ang. retinal vein occlusion RVO*) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (*ang. retinal pigment epithelial detachment RPED*) zgłaszano często u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt Ezmekly w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży oraz dorosłych konieczna jest wykonanie kompleksowej oceny okulistycznej przed rozpoczęciem leczenia, w regularnych odstępach w trakcie leczenia oraz za każdym razem, gdy pacjent zgłasza nowe lub nasilające się zmiany widzenia, takie jak niewyraźne widzenie. W przypadku ocznych działań niepożądanych, leczenie mirdametynibem należy przerwać, a następnie zmniejszyć

awkę lub trwale przerwać podawanie lekuw zależności od nasilenia działania niepożądanego. W przypadku rozpoznania RVO leczenie mirdametynibem należy trwale przerwać. W przypadku rozpoznania objawowej RPED leczenie mirdametynibem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów, a po wznowieniu leczenia zmniejszyćawkę. U pacjentów, u których zdiagnozowano RPED bez pogorszenia ostrości widzenia, leczenie można kontynuować, ale należy przeprowadzać ocenę okulistyczną co 3 tygodnie aż do ustąpienia objawów (patrz punkt 4.2).

Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)

Bezobjawowe zmniejszenie LVEF $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiło u 17% dorosłych pacjentów i u 27% dzieci i młodzieży w badaniu ReNeu. Wszystkie przypadki zmniejszenia LVEF u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych były bezobjawowe (patrz punkt 4.8).

Nie badano pacjentów z zaburzeniami LVEF w wywiadzie lub wyjściową frakcją wyrzutową poniżej wartości instytucjonalnej dolnej granicy normy (ang. lower limit of normal, LLN). LVEF należy ocenić za pomocą echokardiogramu przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni mieć frakcję wyrzutową powyżej wartości instytucjonalnej LLN.

Przy zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) można zastosować przerwę w leczeniu, zmniejszyćawkę lub zaprzestać podawanie leku (patrz punkt 4.2).

Toksyczny wpływ na skóre

W badaniu ReNeu zgłaszano skóre działania niepożądane, w tym wysypkę (trądzikowe i nietrądzikowe zapalenie skóre), suchość skóre, świąd, egzemę i zmiany w owłosieniu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek reakcje skóre. Przy pierwszych objawach toksycznego wpływu na skóre należy rozpocząć leczenie wspomagające, np. stosowanie kremów zmiękczaających. Terapię mirdametynibem należy przerwać, zmniejszyćawkę lub trwale odstawić w zależności od nasilenia działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Ryzyko rakotwórczości

Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka rakotwórczości wśród ludzi poddanych ekspozycji klinicznej (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Nie zaleca się stosowania mirdametynibu u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Pacjentom płci męskiej i żeńskiej (w wieku rozrodczym) należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkaw do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) naawkę, to znaczy, że lek uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę mirdametynibu

Badania *in vitro* wykazały, że mirdametynib jest metabolizowany przez wiele enzymów glukuronozylotransferazy difosforanu urydyny (UGT) i karboksyesterazy (CES). Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ silnego induktora i inhibitora tych enzymów. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania mirdametynibu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są induktorami lub inhibitorami tych enzymów: probenecyd, diklofenak (inhibitory UGT), ryfampicyna (induktor UGT) (patrz punkt 5.2).

Wpływ mirdametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie oceniano wpływu mirdametynibu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo. Dlatego kobietom stosującym działające ogólnoustrojowo hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie dodatkowej metody barierowej (patrz punkt 4.6).

Wpływ środków zobojętniających kwas solny w żołądku na mirdametynib

Nie oczekuje się, aby połączenie mirdametynibu z inhibitorami pompy protonowej, lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku lub antagonistami receptora H_2 miało znaczenie kliniczne, ponieważ mirdametynib nie wykazuje rozpuszczania zależnego od pH. Ezmekly może być stosowany jednocześnie ze środkami modyfikującymi pH żołądka (tj. antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej) bez ograniczeń.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że produkt Ezmekly może powodować uszkodzenie płodu i że należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Ezmekly. Zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia. Zarówno pacjentkom, jak i pacjentom (w wieku rozrodczym) należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz odpowiednio przez 6 miesięcy i 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Wpływ mirdametynibu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo nie został oceniony, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne działające ogólnoustrojowo należy zalecić dodanie metody barierowej.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania mirdametynibu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Ezmekly nie należy stosować w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta płci męskiej otrzymującego produkt Ezmekly zajdzie w ciążę, powinna zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirdametynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Ezmekly i nie należy go wznowiać przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

W oparciu o wyniki badań na zwierzętach, Ezmekly może zaburzać płodność u samców i samic w wieku rozrodczym. Odwracalność wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt nie jest znana (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących wpływu mirdametynibu na płodność u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ezmekly może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia mirdametynibem zgłaszano występowanie zmęczenia i niewyraźnego widzenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W grupie dorosłych pacjentów z NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: trądzikowe zapalenie skóry (83%), biegunka (55%), nudności (55%), zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi (47%), ból mięśniowo-szkieletowy (41%), wymioty (37%) i zmęczenie (36%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u >1 dorosłego pacjenta obejmowały trądzikowe zapalenie skóry, biegunkę, nudności, wysypkę i wymioty. Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: ból brzucha (3%), ból mięśniowo-szkieletowy (1,3%) i niedrożność żył siatkówki (1,3%).

W grupie dzieci i młodzieży z NF1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (59%), biegunka (53%), trądzikowe zapalenie skóry (43%), ból mięśniowo-szkieletowy (41%), ból brzucha (40%), wymioty (40%) i ból głowy (36%). Zgłoszono następujące ciężkie działanie niepożądane: ból mięśniowo-szkieletowy (1,7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa mirdametynibu został określony na podstawie oceny bezpieczeństwa połączonej populacji 75 pacjentów dorosłych i 58 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którym podawano dawkę 2 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez pierwsze 21 dni każdego dnia z 28-dniowego cyklu. Ta grupa pacjentów obejmowała 114 pacjentów (58 dorosłych, 56 z grupy dzieci i młodzieży) w badaniu ReNeu (kluczowy zbiór danych) i 19 pacjentów (17 dorosłych, 2 z grupy dzieci i młodzieży) w badaniu NF-106.

W grupie dorosłych (N = 75) średnia liczona z całkowitego czas trwania leczenia mirdametynibem wynosiła 18,7 miesięcy (zakres: od 0,4 do 45,6 miesięcy).

W grupie dzieci i młodzieży (N= 58, w tym 32 pacjentów w wieku ≥ 2 do 11 lat) średnia liczona z całkowitego czasu trwania leczenia wynosiła 21,9 miesięcy (zakres: 1,6 do 40,1 miesięcy).

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w grupie objętej badaniem bezpieczeństwa.

Działania niepożądane są klasyfikowane według klasy układów i narządów MedDRA (SOC). W obrębie każdego SOC preferowane terminy są uporządkowane według malejącej częstości, a następnie według malejącej ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w populacji objętej badaniem bezpieczeństwa

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Często (3%)	-	Bardzo często (33%)	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (16%)	Często (1%)	Bardzo często (36%)	Często (2%)
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często (9%)	-	Często (7%)	-
	Niedrożność żył siatkówki	Często (3%)	Często (1%)	-	-
	RPED (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki)	Często (1%)	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	Bardzo często (55%)	-	Bardzo często (53%)	Często (5%)
	Nudności	Bardzo często (55%)	-	Bardzo często (29%)	-
	Wymioty	Bardzo często (37%)	-	Bardzo często (40%)	-
	Ból brzucha ^a	Bardzo często (20%)	Często (4%)	Bardzo często (40%)	Często (3%)
	Zaparcia	Bardzo często (19%)	-	Bardzo często (10%)	-
	Suchość w jamie ustnej	Często (7%)	-	-	-
	Zapalenie jamy ustnej ^b	Często (5%)	-	Bardzo często (19%)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikowe zapalenie skóry	Bardzo często (83%)	Często (7%)	Bardzo często (43%)	Często (2%)
	Wysypka ^c	Bardzo często (17%)	Często (1%)	Bardzo często (33%)	Często (2%)
	Sucha skóra	Bardzo często (13%)	-	Bardzo często (17%)	-

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
	Łysienie	Bardzo często (12%)	-	Bardzo często (14%)	-
	Świąd	Bardzo często (13%)	-	Bardzo często (12%)	-
	Egzema	Często (3%)	-	Bardzo często (14%)	-
	Zmiany koloru włosów	Często (1%)	-	Bardzo często (12%)	-
	Nieprawidłowa struktura włosów	Często (1%)	-	Często (5%)	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^d	Bardzo często (41%)	Często (7%)	Bardzo często (41%)	Często (2%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania	Zmęczenie	Bardzo często (36%)	Często (1%)	Bardzo często (12%)	-
	Obrzęk obwodowy ^e	Bardzo często (12%)	-	Często (5%)	-
Badania diagnostyczne	Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często (47%)	Często (3%)	Bardzo często (59%)	Często (5%)
	Zwiększona aktywność AspAT	Bardzo często (16%)	-	Często (9%)	-
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często (14%)	-	Bardzo często (24%)	-
	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	Bardzo często (12%)	-	Bardzo często (26%)	Często (2%)
	Zmniejszona liczba neutrofilów	Często (8%)	Często (1%)	Bardzo często (30%)	Bardzo często (11%)

MedDRA SOC	Terminologia MedDRA	Pacjenci dorośli (N=75)		Dzieci i młodzież (N=58)	
		Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej	Ogólna częstość (wszystkie stopnie CTCAE)	Częstość CTCAE stopień 3 i wyżej
	Zmniejszona liczba leukocytów	Często (7%)	-	Bardzo często (39%)	-
	Zwiększona aktywność AlAT	Często (7%)	-	Bardzo często (21%)	-

^a Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból górnej części brzucha

^b Zapalenie jamy ustnej obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe.

^c Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę złuszczącą, grudkę, wysypkę plamistą, wysypkę swędzącą.

^d Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśniowe, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, bóle stawów, ból kości.

^e Obrzęk obwodowy obejmuje obrzęk obwodowy, opuchliznę obwodową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczny wpływ na oczy

W badaniu ReNeu niedrożność żył siatkówki (RVO) zaobserwowano u 3% dorosłych pacjentów, w tym RVO stopnia 3. u 1,7% pacjentów, co spowodowało trwałe odstawienie leku. Bezobjawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) stopnia 1. wystąpiło u 1,7% pacjentów i było leczone bez modyfikacji dawki. Niewyraźne widzenie zgłosiło 12% dorosłych pacjentów. Średni czas do pierwszego wystąpienia toksyczności ocznej u dorosłych wynosił 147 dni. Średni czas do ustąpienia objawów wynosił 267 dni. U tych dorosłych pacjentów 38% zgłosiło ustąpienie toksyczności ocznej, podczas gdy 25% zgłosiło ustąpienie zdarzeń z następstwami.

Niewyraźne widzenie zgłosiło 7% pacjentów z grupy dzieci i młodzież. Średni czas do pierwszego wystąpienia niewyraźnego widzenia wynosił 161 dni u pacjentów z grupy dzieci i młodzież. Średni czas do ustąpienia objawów wynosił 29 dni. Wszyscy pacjenci z grupy dzieci i młodzież zgłosili ustąpienie przypadków niewyraźnego widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)

W badaniu ReNeu bezobjawowe zmniejszenie LVEF odnotowano u 16% dorosłych. Spośród tych pacjentów tylko jeden zgłosił obniżenie LVEF do < 50%, co spowodowało przerwanie podawania leku, a następnie powrotu do wartości prawidłowych. Spośród pozostałych dorosłych pacjentów ze zmniejszoną LVEF u pięciu przerwano podawanie leku, a u jednego zmniejszono dawkę. Średni czas do pierwszego wystąpienia obniżonej LVEF u dorosłych wynosił 70 dni. Zmniejszona LVEF ustąpiła u 89% dorosłych pacjentów.

W badaniu ReNeu bezobjawowe zmniejszenie LVEF odnotowano u 27% pacjentów z grupy dzieci i młodzież. Spośród tych pacjentów jeden zgłosił zmniejszenie LVEF do < 50%, które powróciło do wartości prawidłowych bez modyfikacji dawki. U jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie LVEF stopnia 3, które ustąpiło bez modyfikacji dawki, a u innego pacjenta ze zmniejszeniem LVEF stopnia 2 przerwano podawanie leku. U pozostałych 12 pacjentów spadek LVEF był stopnia 2. i nie podjęto żadnych działań związanych z badanym leczeniem w odpowiedzi na którekolwiek z tych zdarzeń.

Średni czas do pierwszego wystąpienia zmniejszonej LVEF u pacjentów z grupy dzieci i młodzież wynosił 132 dni. Zmniejszona LVEF ustąpiła u 67% pacjentów z grupy dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Toksyczny wpływ na skórę

W badaniu ReNeu trądzikowe i inne niż trądzikowe wysypki skórne wystąpiły u 90% dorosłych pacjentów. Zapalenie trądzikowe skóry stopnia 3. i inne wysypki wystąpiły odpowiednio u 9% i 1,7% dorosłych pacjentów. Wysypki spowodowały przerwanie leczenia u 10% dorosłych i zmniejszenie dawki u 10% dorosłych. Średni czas do pierwszego wystąpienia wysypki wynosił 9 dni u dorosłych pacjentów. Średni czas do ustąpienia wysypki wynosił 115 dni. U tych dorosłych pacjentów 33 (64%) zgłosiło ustąpienie wysypki, 3 (6%) zgłosiło ustąpienie wysypki z następstwami, a 8 (15%) zgłosiło, że wysypka ustępuje.

W badaniu ReNeu trądzikowe i nietrądzikowe zapalenie skóry wystąpiło u 70% pacjentów w grupie dzieci i młodzież. Wysypki trądzikowe i nietrądzikowe stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 1,8% i 1,8% pacjentów. Wysypki spowodowały przerwanie leczenia u 4% pacjentów w grupie dzieci i młodzież i zmniejszenie dawki u 4% pacjentów w grupie dzieci i młodzież. Zapalenie trądzikowe skóry występowało z większą częstością u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, podczas gdy inne wysypki występowały z większą częstością u pacjentów w wieku od 2 do 11 lat. Średni czas do pierwszego wystąpienia wysypki u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wynosił 15 dni. Średni czas do ustąpienia choroby wynosił 155 dni. U tych pacjentów w grupie dzieci i młodzieży 27 (69%) zgłosiło ustąpienie wysypki, a 3 (8%) zgłosiło, że wysypka ustępuje (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ból mięśniowo-szkieletowy

W badaniu ReNeu ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśniowe, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, bóle stawów i ból kości) zgłaszało 41% dorosłych pacjentów i 41% pacjentów z grupy dzieci i młodzież. Leki stosowane jednocześnie w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego obejmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne, nieopiodowe przeciwbólowe produkty lecznicze i glikokortykosteroidy. Ból mięśniowo-szkieletowy należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zwiększona aktywność AspAT i AlAT

W badaniu ReNeu zmiany laboratoryjne wzrostu aktywności AlAT zaobserwowano u 9% pacjentów dorosłych i 21% pacjentów pediatrycznych grupy dzieci i młodzieży. Zmiany laboratoryjne aktywności AspAT zaobserwowano u 18% pacjentów dorosłych i 9% pacjentów z grupy dzieci i młodzież. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie odnotowano zdarzeń stopnia 3. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT nie spowodowało przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki ani przerwania leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT należy kontrolować i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).*

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy bardzo dokładnie kontrolować czy u pacjentów występują objawy podmiotowe i przedmiotowe działań niepożądanych i poddać leczeniu wspomagającemu z odpowiednim monitorowaniem w razie konieczności. Dializa jest nieskuteczna w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; Inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK), Kod ATC: L01EE05

Mechanizm działania

Mirdametynib jest selektywnym, niekompetycyjnym inhibitorem kinaz białkowych aktywowanych mitogenami 1 i 2 (MEK1/2). Mirdametynib blokuje aktywność MEK i mięsaka szczurzego (*rapidly accelerated fibrosarcoma* - RAS) - bardzo przyspieszonego zwrostu włókniakomięsaka (RAF) - MEK. W związku z tym hamowanie MEK blokuje proliferację i przeżywalność komórek nowotworowych, w których aktywowany jest szlak RAF-MEK-kinazy zewnątrzkomórkowej (ang. extracellular related kinase, ERK).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność mirdametynibu oceniano u 114 pacjentów w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu ReNeu fazy 2 u pacjentów w wieku ≥ 2 lat z objawowym nieoperacyjnym NF1-PN powodującym znaczną zachorowalność. Nieoperacyjny PN został zdefiniowany jako PN, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznej zachorowalności z powodu: otoczenia lub bliskości ważnych dla życia struktur, inwazyjności lub wysokiego unaczynienia PN. Pacjenci otrzymywali produkt Ezmekly w dawce 2 mg/m² pc. doustnie dwa razy na dobę przez pierwsze 21 dni każdego 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Ezmekly otrzymało łącznie 58 dorosłych pacjentów. Średnia wieku wynosiła 34,5 roku (zakres od 18 do 69 lat); 85% pacjentów było rasy kaukaskiej, 64% stanowiły kobiety, a 3,4% było w wieku powyżej 65 lat. Około połowa pacjentów (53%) miała postępującą postać PN w momencie rozpoczęcia badania, 48% miało guza w głowie i szyi, a 69% miało wcześniejszą operację. U wszystkich pacjentów występowały ciężkie choroby. Najczęściej zgłaszanymi chorobami były ból (90%), zniekształcenie lub znaczna deformacja (52%) oraz dysfunkcja ruchowa (40%).

Łącznie 56 pacjentów pediatrycznych otrzymało Ezmekly; 57% z nich było w wieku od 2 do 11 lat, a 43% w wieku od 12 do 17 lat. Mediana wieku wynosiła 10,0 lat (zakres od 2 do 17 lat); 66% pacjentów było rasy kaukaskiej, a 54% stanowiły kobiety. Połowa uczestników (50%) miała guza w głowie i szyi, większość uczestników miała postępującą postać PN w momencie przystąpienia do badania (63%), a 36% miało wcześniejszą operację. U większości pacjentów (96%) występowały ciężkie choroby. Najczęściej zgłaszanymi chorobami były ból (70%), zniekształcenia lub znaczna deformacja (50%) i dysfunkcja ruchowa (27%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate* - ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (zniknięcie docelowego PN) lub potwierdzoną częściową odpowiedzią ($\geq 20\%$ zmniejszenie objętości PN potwierdzone w kolejnych ocenach guza w przybliżeniu co cztery cykle w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia). Stan odpowiedzi guza był oceniany w drodze niezależnej, zaślepionej centralnej oceny (ang. *blinded independent central review* - BICR) w przybliżeniu co cztery cykle przy użyciu wolumetrycznej analizy rezonansu magnetycznego (MRI). Obiektywny odsetek odpowiedzi oceniano zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w neurofibromatozie i schwannomatozie (ang. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*, REiNS) z dwiema kolejnymi ocenami częściowej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi przez BICR w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia.

Drugorzędowym celem skuteczności było określenie czas trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 5. Średni czas do wystąpienia odpowiedzi wynosił dla kohorty dorosłych 7,8 miesiąca (zakres: od 4,0 miesiąca do 19,0 miesięcy) i dla kohorty dzieci i młodzieży 7,9 miesiąca (zakres: od 4,1 miesiąca do 18,8 miesięcy). Średni czas trwania odpowiedzi nie został osiągnięty dla żadnej z kohort.

Tabela 5. Wyniki skuteczności w ReNeu

	Dorośli (N=58)	Dzieci i młodzież (N=56)
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi na REiNS według BICR,^{(a) (, b)}n (%)	24 (41%)	29 (52%)
95% CI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Potwierdzona całkowita odpowiedź, n (%)	0	0
Potwierdzona częściowa odpowiedź, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Czas trwania odpowiedzi		
DoR $\geq$ 12 miesięcy ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 miesiące ^d	12 (50%)	14 (48%)

Skróty: CI = przedział ufności; BICR = zaślepiona niezależna ocena centralna; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = czas trwania odpowiedzi.

^aPotwierdzona obiektywna odpowiedź została zdefiniowana jako dwie kolejne oceny częściowej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi ocenionej za pomocą BICR w ciągu 2-6 miesięcy podczas 24-cyklowej fazy leczenia.

^bPacjenci, u których nie przeprowadzono oceny MRI po wartości wyjściowej lub u których nie potwierdzono obiektywnej odpowiedzi, byli traktowani jako pacjenci niereagujący na leczenie.

^cUzyskane przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

^dCzas trwania odpowiedzi (punkt odcięcia danych, czerwiec 2024 r.) oceniono metodą Kaplana-Meiera.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Warunkowe zatwierdzenie

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę mirdametynibu badano u osób zdrowych, pacjentów z NF1-PN i pacjentów z zaawansowanym rakiem.

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym w dawce 2 mg/m² pc. dwa razy na dobę, średnia geometryczna – geomean [geometryczny % współczynnika zmienności (CV)] C_{max}i AUC_{last} u dorosłych uczestników z NF1-PN wynosiły odpowiednio 188 (52%) ng/mL i 431 (43%) ng × h/mL. Po podaniu doustnym mirdametynib osiągał maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym (T_{max}) około godzinę po podaniu.

Wpływ pokarmu

U zdrowych dorosłych osób w pojedynczej dawce 20mg, jednoczesne podawanie mirdamety nibu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem spowodowało obniżenie C_{max} o 43%, podczas gdy pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) nie uległo istotnej zmianie (AUC_{inf} zmniejszyło się o 7%). Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) był opóźniony o około 3 godziny. Wpływ na C_{max} nie jest uważany za istotny klinicznie ze względu na brak wpływu na ogólną ekspozycję.

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 4 mg [¹⁴C] mirdamety nibu u zdrowych osób, średnia pozorna objętość dystrybucji mirdamety nibu wynosiła 255 L. Wiązanie z białkami ludzkiego osocza wynosi >99%. Mirdamety nib wiąże się głównie z albuminami surowicy ludzkiej (>99%). Wiązanie z α 1-kwaśną glikoproteiną (ang. α 1-acid glycoprotein, AAG) wynosiło od 17,2% do 54,3%. Stosunek krwi do osocza dla mirdamety nibu wynosi 0,61.

Metabolizm

Mirdamety nib jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez glukuronidację i utlenianie za pośrednictwem enzymów glukuronozylotransferazy urydyno-difosforanowej (UGT) i karboksyesterazy (CES), w wyniku czego powstaje odpowiednio M22 (wtórny metabolit O-glukuronidowy) i M15 (metabolit kwasu karboksylowego). Mniej niż 10% jest wydalone w postaci niezmienionej.

Interakcje

Wpływ mirdamety nibu na enzymy CYP450

W warunkach *in vitro* mirdamety nib nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdamety nib jest induktorem CYP3A4 *in vitro*, jednak istnieje niski potencjał indukcji CYP3A4 w klinicznie istotnych stężeniach.

Wpływ mirdamety nibu na glukuronozylotransferazę UDP (UGT)

W warunkach *in vitro* mirdamety nib nie jest inhibitorem izoform UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 i UGT2B15 w klinicznie istotnych stężeniach.

Wpływ mirdamety nibu na transportery leków

Badania *in vitro* sugerują, że mirdamety nib i jego główny metabolit nie hamują transporterów białka oporności raka piersi (BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Na podstawie badań *in vitro* mirdamety nib jest substratem transporterów BCRP i P-gp, a jego główny metabolit jest substratem BCRP, ale jest mało prawdopodobne, aby miały one znaczenie kliniczne.

Eliminacja

U zdrowych osób dorosłych, po podaniu pojedynczej dawki 4 mg mirdamety nibu znakowanego radioaktywnie, 68% dawki zostało wydalone z moczem (0,7% w postaci niezmienionej), podczas gdy 27% zostało wydalone z kałem (8,7% w postaci niezmienionej w moczu i kale). Średni końcowy okres półtrwania wynosi 28 godzin. Pozorny klirens ogólnoustrojowy (CL/F) wynosi 6,34 l/h.

Liniowość

Ekspozycja na mirdamety nib, mierzona za pomocą C_{max} i AUC_{tau}, generalnie wzrastała proporcjonalnie do dawki od 1 mg QD/BID do 30 mg BID. Liniowa zależność między dawką a ekspozycją została zweryfikowana przez analizy farmakokinetyczne populacji w zakresie dawek od 1 mg do 20 mg mirdamety nibu BID. Średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,1 do 1,9 dla dawek od 1 do 30 mg.

Stężenia w stanie stacjonarnym u pacjentów z NF1-PN są osiągane średnio po około 6 dniach od powtórnego podania.

Szczególne grupy pacjentów

W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji, wiek (od 2 do 86 lat), płeć i rasa (72% rasy białej, 11% rasy czarnej lub Afroamerykanów i 12% rasy azjatyckiej) nie wpływają znacząco na farmakokinetykę mirdametynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny wskazującym na łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek uczestniczyli w badaniach klinicznych mirdametynibu. Analiza farmakokinetyczna populacji wskazuje, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (szacowane na podstawie klirensu kreatyniny) nie mają wpływu na ekspozycję na mirdametynib.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na brak znaczącego wpływu na ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny u dzieci jest podobny do profilu u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka

Genotoksyczność/rakotwórczość

Mirdametynib nie był genotoksyczny w teście odwrotnej mutacji bakteryjnej (Amesa) ani w teście aberracji chromosomalnej ludzkich limfocytów *in vitro*, ale wyniki były niejednoznaczne w teście mikrojądrowym *in vivo* i badaniu aberracji chromosomalnej *in vivo* u szczurów. Nie można wykluczyć ryzyka genotoksyczności wśród ludzi w zakresie klinicznej ekspozycji.

Mirdametynib nie był rakotwórczy u myszy transgeniczných w dawce 5 mg/kg/dobę (3-krotność ekspozycji u ludzi). Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka genotoksyczności u ludzi przy narażeniu klinicznym, a 2-letnie badanie rakotwórczości na szczurach przeprowadzono przy narażeniu poniżej narażenia klinicznego, nie można wykluczyć ryzyka rakotwórczości.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Po doustnych dawkach wielokrotnych w badaniach toksyczności, prowadzonych przez okres do 3 miesięcy na szczurach i psach główne działania toksyczne związane z hamowaniem MEK dotyczyły skóry i przewodu pokarmowego przy dawkach poniżej dawki narażenia człowieka. W 3-miesięcznym badaniu na szczurach z mirdametynibem, przy dawkach w przybliżeniu odpowiadających narażeniu u ludzi, u szczurów stwierdzono dysplazję w nasadowej płycie wzrostowej kości udowej, hipokomórkowość metafizalną szpiku kostnego kości długich i przerost beleczek kostnych w przynasadach kości długich. Samce szczurów były bardziej wrażliwe na te efekty. Tych efektów kostnych nie zaobserwowano u innych gatunków (psów, małp lub myszy). Nie oceniano odwracalności dysplazji w nasadowej płycie wzrostowej. U szczurów zaobserwowano ogólnoustrojową mineralizację i zmiany oczne (zmętnienie rogówki i zanik lub ścieńczenie nabłonka

rogówki) w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przy dawkach poniżej dawki narażenia człowieka. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (szczury) i martwicę komórek wątroby (szczury, myszy i psy) obserwowano przy narażeniu podobnym do narażenia klinicznego. W 2-tygodniowym badaniu na małpach cynomolgus zaobserwowano toksyczne działanie na pęcherzyk żółciowy przy narażeniu >2,5 razy większym niż narażenie człowieka.

U psów w 3-miesięcznym badaniu zaobserwowano działanie na ośrodkowy układ nerwowy przy narażeniu około 1,5 razy większym niż narażenie człowieka; te działania u psów, w tym zaburzenia równowagi i drżenie, były odwracalne i nie było korelacji mikroskopowej.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

W badaniu płodności samców i samic szczurów mirdamety nib w dawce do 1,0 mg/kg/dobę (w przybliżeniu równoważnej ekspozycji u ludzi w zalecanej dawce na podstawie AUC) nie wpływał na skuteczność krycia ani płodność u obu płci. W 3-miesięcznym badaniu toksykologicznym po podaniu wielokrotnym u szczurów mirdamety nib powodował zmniejszenie masy jajników i zwiększenie liczby torbieli pęcherzykowych związanych ze zmniejszeniem liczby ciałek żółtych w dawkach $\geq 0,3$ mg/kg/dzień (0,5-krotność narażenia człowieka), a także hipokomórkowość jąder i zmniejszenie masy najądrzy w dawce 1 mg/kg/dzień (2,1 razy narażenia człowieka).

We wstępnych badaniach toksyczności rozwojowej zarodka i płodu u ciężarnych szczurów i królików, doustne podawanie mirdamety nibu wywoływało utratę poimplantacyjną (wczesne i późne resorpcje) oraz zmniejszoną masę ciała płodu przy narażeniu poniżej narażenia człowieka przy zalecanej dawce. We wstępnym badaniu na szczurach u pojedynczego płodu wystąpiły wady rozwojowe kończyn przy dawkach 3,6-krotnie wyższych niż zalecane dawki dla ludzi. Nie przeprowadzono ostatecznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego oraz rozwoju przed- i pourodzeniowego z zastosowaniem mirdamety nibu.

Fototoksyczność

Mirdamety nib dał niejednoznaczne wyniki w teście fototoksyczności fibroblastów myszy *in vitro* przy znacznie wyższych stężeniach niż ekspozycje kliniczne i nie był zatrzymywany w skórze ani oczach szczurów, co wskazuje na niskie ryzyko fototoksyczności u pacjentów przyjmujących mirdamety nib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Sukraloza (E955)

Magnezu stearynian (E572)

Aromat winogronowy:

Suszony syrop glukozowy

Naturalny aromat

Modyfikowana skrobia kukurydziana (E1422)

Triacetyna (E1518)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sześć godzin po rozpuszczeniu tabletki(ek) w wodzie.

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zabezpieczona zamknięciem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci i uszczelką indukcyjną z folii aluminiowej. Butelki zawierają wacik z waty bawełnianej.

Pojedyncze tekturowe pudełko zawierające jedną butelkę po 42 lub 84 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie zawiesiny doustnej

Należy poinstruować pacjentów, aby całkowicie rozpuścili przepisaną liczbę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej całkowicie rozpuścili w niewielkiej ilości wody pitnej (około 5 do 10 mL) w kubku miarowym. Płyn należy delikatnie wymieszać, aż nie pozostaną grudki i wypić. Alternatywnie, płyn można pobrać do strzykawki doustnej i podać.

Podawanie zawiesiny doustnej za pomocą kubka miarowego

Po połknięciu zawiesiny z kubka miarowego lub strzykawki doustnej, kubek miarowy (lub strzykawkę) należy przepłukać dodatkową niewielką ilością wody pitnej (około 5 do 10 mL) i podać, aby zapewnić przyjęcie pełnej dawki. Dawkę należy przygotowywać wyłącznie przy użyciu wody.

Podawanie zawiesiny doustnej przez sondę dojelitową

W przypadku podawania przez sondę dojelitową, pracownik należący do fachowego personelu medycznego powinien wybrać dostępną w sprzedaży sondę odpowiednio żołądkową lub nosowo-żołądkową (sonda 8 French lub większa). Wykazano, że sondy dojelitowe wykonane z polichlorku winylu (PVC) i poliuretanu (PUR) są kompatybilne z zawiesiną doustną. Zawiesinę doustną należy pobrać do strzykawki po rozpuszczeniu w 5-10 mL wody, jak opisano powyżej, i wstrzyknąć do sondy do żywienia dojelitowego, ustawiając strzykawkę poziomo. Po podaniu zawiesiny doustnej należy pobrać kolejne 5-10 mL wody do strzykawki i podać ją przez sondę żywieniową, aby upewnić się, że wszelkie pozostałości leku zostały podane pacjentowi.

Wszelkie niewykorzystane produkty lecznicze lub odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/001

EU/1/25/1950/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE PARTII

Nazwa i adres twórcy odpowiedzialnego za zwolnienie za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirdametynibu w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) w wieku 2 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowaną analizę badania MEK-NF-201 z graniczną datą danych 22 grudnia 2028 r., co umożliwi dodatkowe 5 lat obserwacji.	Czerwiec 2029 r.
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): Aby potwierdzić długoterminowe bezpieczeństwo mirdametynibu w leczeniu objawowym, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci i młodzieży i u pacjentów dorosłych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) w wieku 2 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów z NF1, którym przepisano co najmniej jedną dawkę mirdametynibu i którzy mają 2 lata lub więcej w momencie rozpoczęcia leczenia mirdametynibem.	Sierpień 2033 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KAPSUŁKI 1 MG PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde
mirdametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda
42 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie należy łamać, kruszyć ani żuć kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE, DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ezmekly 1 mg kapsułka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**KAPSUŁKI 1 MG ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde
mirdametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde
42 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie należy łamać, kruszyć ani żuć kapsułek.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJE UŻYCIA

16. INFORMACJA PODA NA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KAPSUŁKI 2 MG PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde
mirdametynib

2. AWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda
42 kapsułki twarde
84 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie należy łamać, kruszyć ani żuć kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/004 42 kapsułki twarde
EU/1/25/1950/005 84 kapsułki twarde

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ezmekly 2 mg kapsułka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**KAPSUŁKI 2 MG ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 2 mg kapsułki
mirdametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 2 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki
42 kapsułki
84 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie należy łamać, kruszyć ani żuć kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/004 42 kapsułki

EU/1/25/1950/005 84 kapsułki

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TABLETKI DO SPORZĄDZANIA ZAWIESINY DOUSTNEJ 1 MG
PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
mirdametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej
42 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
84 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Połknąć w całości lub rozpuścić w wodzie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI NIEWIDOCZNYM
I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/001 42 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
EU/1/25/1950/002 84 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**TABLETKI DO SPORZĄDZANIA ZAWIESINY DOUSTNEJ 1 MG
ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
mirdametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1 mg mirdametynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej
42 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
84 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Stosowanie doustne.
Połknąć w całości lub rozpuścić w wodzie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1950/001 42 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/25/1950/002 84 tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde

mirdametynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem (lub podaniem dziecku) leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, Farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ezmekly i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem (lub podaniem dziecku) leku Ezmekly
3. Jak stosować lek Ezmekly
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ezmekly
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ezmekly i w jakim celu się go stosuje

Ezmekly zawiera substancję czynną mirdametynib i jest inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase, MEK).

Lek Ezmekly jest stosowany w leczeniu nerwiakówłókników spłotowatych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z chorobą genetyczną zwaną jako neurofibromatoza typu 1 (NF1).

U osób z NF1 występuje mutacja (zmiana) w genie kodującym białko neurofibrominę. Prowadzi to do utraty tego białka, co umożliwia wzrost guzów na nerwach w organizmie. Lek Ezmekly działa poprzez blokowanie pewnych białek biorących udział we wzroście tych komórek nowotworowych, co powinno spowodować ich zmniejszenie.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Ezmekly lub powodów, dla których lek ten został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem (lub podaniem dziecku) leku Ezmekly

Kiedy nie przyjmować leku Ezmekly

- Jeśli pacjent (lub dziecko) ma uczulenie na mirdametynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Ezmekly lub w przypadku wystąpienia poniższych sytuacji u pacjent (lub u dziecka) podczas stosowania leku Ezmekly. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, tymczasowym lub stałym przerwaniu leczenia:

- **Problemy dotyczące oczu**

Lek Ezmekly może powodować problemy ze wzrokiem, mogące prowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). Lekarz okulista będzie sprawdzał regularnie wzrok pacjenta (wzrok u dziecka) przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia wystąpi niewyraźne widzenie lub jakiegokolwiek inne zaburzenia widzenia.

- **Problemy dotyczące serca**

Lek Ezmekly może zmniejszać ilość krwi pompowanej przez serce (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). W badaniach klinicznych podawanie leku Ezmekly w zalecanej dawce nie powodowało żadnych objawów, jednak może powodować uczucie zmęczenia. Należy poinformować lekarza o odczuwanym zmęczeniu. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Ezmekly lekarz sprawdzi czynność serca pacjenta.

- **Wysypka skórna**

Wysypki skórne są bardzo częste podczas stosowania leku Ezmekly i mogą mieć ciężki przebieg. Należy poinformować lekarza o wystąpieniu wysypki skórnej, która może być grudkowata lub przypominać trądzik (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). Lekarz może udzielić wskazówek jak postępować z wysypką skórą, w tym podjąć leczenie (np. kremem).

- **Ciąża**

Lek Ezmekly nie jest zalecany w okresie ciąży. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent lub jego partnerka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku. Patrz punkt poniżej "Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność".

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Leku Ezmekly nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat. Lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Ezmekly a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować podczas stosowania leku Ezmekly, w tym o lekach ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek Ezmekly nie jest zalecany w czasie ciąży. Może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz może poprosić o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentka ani partnerka pacjenta nie powinni zająć w ciążę podczas stosowania tego leku. Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, trzeba stosować skuteczną metodę antykoncepcji (kontrolę urodzeń). Patrz poniżej "Antykoncepcja - informacje dla kobiet i mężczyzn".

Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Antykoncepcja - informacje dla kobiet i mężczyzn

Jeśli pacjentka jest kobietą, która może zająć w ciążę, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli pacjent jest

mężczyzną, którego partnerka może zajść w ciążę, powinien stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Ezmekly zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent lub jego partnerka przyjmują hormonalne środki antykoncepcyjne, ponieważ lekarz może zalecić stosowanie drugiej formy antykoncepcji (np. prezerwatyw).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Ezmekly przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Ezmekly i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Ezmekly.

Płodność (zdolność do posiadania dzieci)

Lek Ezmekly może zmniejszać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ezmekly może powodować działania niepożądane, w tym zmęczenie (uczucie zmęczenia lub osłabienia) i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występuje uczucie zmęczenia lub problemy z widzeniem (takie jak niewyraźne widzenie).

Ezmekly zawiera sól

Każda kapsułka zawiera mniej niż 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ezmekly

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla pacjenta (lub dziecka) na podstawie wzrostu i masy ciała. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg na dobę (4 mg co 12 godzin). Lekarz poinformuje, ile kapsułek leku Ezmekly należy przyjmować.

Jak przyjmować lek

- Lek Ezmekly należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Lek należy przyjmować codziennie przez 21 dni, a następnie przerwać przyjmowanie leku na 7 dni. Każdy 28-dniowy okres nazywany jest cyklem leczenia
- Lek Ezmekly należy przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Nie żuć, nie łamać ani nie otwierać kapsułek.
- Można kontynuować przyjmowanie tego leku w cyklach leczenia do czasu nasilenia się choroby lub do czasu wystąpienia działań niepożądanych, których nie można zaakceptować. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, czasowym lub całkowitym przerwaniu przyjmowania leku (patrz punkt 2 "Ostrzeżenia i środki ostrożności").
- Lek Ezmekly jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Lekarz określi odpowiednią postać leku dla pacjenta.

Jeśli pacjent (lub dziecko) zachoruje po przyjęciu leku Ezmekly

W przypadku wystąpienia nudności (wymiotów) w dowolnym momencie po przyjęciu leku Ezmekly, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Zastosowanie przez pacjenta (lub dziecko) większej niż zalecana dawki leku Ezmekly

W przypadku zażycia większej dawki leku Ezmekly niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przez pacjenta (lub dziecko) dawki leku Ezmekly

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Ezmekly należy pominąć zapomnianą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku Ezmekly przez pacjenta (lub dziecko)

Nie należy przerywać stosowania leku Ezmekly bez zalecenia lekarza, ponieważ może to pogorszyć stan pacjenta.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przerwać leczenie lekiem Ezmekly do czasu ustąpienia objawów i (lub) zmniejszyć przyjmowaną dawkę (patrz punkt 3 "Jak przyjmować lek").

Ciężkie działania niepożądane**Problemy dotyczące oczu (często: mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)**

Lek Ezmekly może powodować problemy dotyczące oczu u dorosłych i dzieci. Niektóre z tych problemów mogą prowadzić zablokowania żyły odprowadzającej krew do oka (niedrożność żyły siatkówki lub odwarstwienie różnych warstw w oku (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki)). Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli podczas leczenia wystąpi niewyraźne widzenie lub jakiekolwiek inne zmiany w widzeniu. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku lub skierować pacjenta do specjalisty, jeśli wystąpią objawy takie jak:

- niewyraźne widzenie
- inne zmiany w widzeniu (takie jak pogorszenie widzenia, kolorowe punkty w polu widzenia)

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregośkolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem.

Dorośli**Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):**

- wysypka skórna z płaskim odbarwionym obszarem lub wypukłymi guzkami przypominającymi trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- biegunka
- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, enzymu występującego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- nudności
- wymioty
- ból mięśni lub kości
- uczucie zmęczenia, osłabienia lub braku energii (zmęczenie)
- ból żołądka (brzucha)

- zaparcie
- wysypka
- ból głowy
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, wykazany w badaniach krwi
- obrzęk dłoni lub stóp (obrzęk obwodowy)
- zmniejszenie ilości krwi pompowanej przez serce (zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory)
- sucha skóra
- swędzenie
- utrata lub przerzedzenie włosów (łysienie)

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- zmniejszona liczba neutrofili i leukocytów we krwi (rodzaje białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia)
- owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie wokół paznokci (zanokcica)
- sucha lub swędząca wysypka skórna (egzema)
- zmiany koloru włosów
- zmiany w strukturze włosów

Dzieci i młodzież

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, enzymu występującego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- biegunka
- wysypka skórna z płaskim odbarwionym obszarem lub wypukłymi guzkami przypominającymi trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- ból mięśni lub kości
- ból żołądka (brzucha)
- nudności
- wymioty
- zmniejszenie ilości krwi pompowanej przez serce (zmniejszona frakcja wyrzutowa)
- ból głowy
- wysypka
- zakażenie wokół paznokci (zanokcica)
- zmniejszona liczba neutrofili i leukocytów we krwi (rodzaje białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie)
- owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych wykazany w badaniach krwi
- sucha skóra
- utrata lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- sucha lub swędząca wysypka skórna (egzema)
- swędzenie
- zmiany koloru włosów
- uczucie zmęczenia, osłabienia lub braku energii (zmęczenie)
- zaparcie

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- zmiany w strukturze włosów
- obrzęk dłoni lub stóp (obrzęk obwodowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).* Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ezmekly

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności odnosi się do ostatniego dnia danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ezmekly

Substancją czynną jest mirdametynib.

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg mirdametynibu.

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg mirdametynibu.

Pozostałe składniki to

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468) (patrz punkt 2 "Ezmekly zawiera sól")

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Błękit brylantowy (E133)

Tusz do nadruku

Potasu wodorotlenek (E525)

Glikol propylenowy (E1520)

Woda oczyszczona

Szelak (E904)

Tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda Ezmekly i co zawiera opakowanie

Ezmekly 1 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułka składająca się z jasnozielonego nieprzezroczystego korpusu i wieczka z nadrukiem "MIR 1 mg" wykonanym białym tuszem na wieczku.

Ezmekly 2 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułka składająca się z białego, nieprzezroczystego korpusu i niebiesko-zielonego, nieprzezroczystego wieczka z nadrukiem "MIR 2 mg" wykonanym białym tuszem na wieczku.

Ezmekly jest pakowany w plastikowe butelki, z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i uszczelką indukcyjną z folii aluminiowej.

Kapsułki twarde Ezmekly 1 są dostarczane w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę po 42 kapsułki.

Kapsułki twarde Ezmekly 2 mg są dostarczane w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę po 42 lub 84 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irlandia
Tel: +49 800 428 3289

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków Leków: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej mirdametynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem (lub podaniem dziecku) leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie (lub dziecku). Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ezmekly i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem (lub podaniem dziecku) leku Ezmekly
3. Jak stosować lek Ezmekly
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ezmekly
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ezmekly i w jakim celu się go stosuje

Ezmekly zawiera substancję czynną mirdametynib i jest inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase, MEK).

Lek Ezmekly jest stosowany w leczeniu nerwiakowłókniaków spłotowatych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z chorobą genetyczną zwaną jako neurofibromatoza typu 1 (NF1).

U osób z NF1 występuje mutacja (zmiana) w genie kodującym neurofibrominę. Prowadzi to do utraty tego białka, co umożliwia wzrost guzów na nerwach w organizmie.

Ezmekly działa poprzez blokowanie pewnych białek biorących udział we wzroście tych komórek nowotworowych, co powinno spowodować ich zmniejszenie.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Ezmekly lub powodów, dla których lek ten został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem (lub podaniem dziecku) leku Ezmekly

Kiedy nie przyjmować leku Ezmekly

Jeśli pacjent (lub dziecko) ma uczulenie na mirdametynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Ezmekly lub w przypadku wystąpienia poniższych sytuacji u pacjent (lub u dziecka) podczas stosowania leku Ezmekly. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, czasowym lub stałym przerwaniu leczenia:

Problemy dotyczące oczu

Lek Ezmekly może powodować problemy ze wzrokiem, które mogą prowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). Lekarz okulista będzie regularnie sprawdzał wzrok (wzrok u dziecka) przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia wystąpi niewyraźne widzenie lub jakiegokolwiek inne zaburzenia widzenia.

Problemy dotyczące serca

Lek Ezmekly może zmniejszać ilość krwi pompowanej przez serce (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). W badaniach klinicznych podawanie leku Ezmekly w zalecanej dawce nie powodowało żadnych objawów, jednak może powodować uczucie zmęczenia. Należy poinformować lekarza o odczuwanym zmęczeniu. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Ezmekly lekarz sprawdzi czynność serca pacjenta.

Wysypka skórna

Wysypki skórne są bardzo częste podczas stosowania leku Ezmekly i mogą mieć ciężki przebieg. Należy poinformować lekarza o wystąpieniu wysypki skórnej, która może być grudkowata lub przypominać trądzik (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"). Lekarz może udzielić wskazówek jak postępować z wysypką skórną, w tym podjąć leczenie (np. kremem).

Ciąża

Lek Ezmekly nie jest zalecany w okresie ciąży. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent lub jego partnerka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku. Patrz punkt poniżej "Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność".

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Leku Ezmekly nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat. Lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Ezmekly a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent (lub dziecko) przyjmuje lub planuje przyjmować podczas stosowania leku Ezmekly, w tym o lekach ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek Ezmekly nie jest zalecany w czasie ciąży. Może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz może poprosić o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentka ani partnerka pacjenta nie powinni zająć w ciążę podczas stosowania tego leku. Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, trzeba stosować skuteczną metodę antykoncepcji (kontrolę urodzeń). Patrz poniżej "Antykoncepcja - informacje dla kobiet i mężczyzn".

Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Antykoncepcja - informacje dla kobiet i mężczyzn

Jeśli pacjentka jest kobietą, która może zająć w ciążę, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli pacjent jest

mężczyzną, którego partnerka może zająć w ciążę, powinien stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Ezmekly zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent lub jego partnerka przyjmują hormonalne środki antykoncepcyjne, ponieważ lekarz może zalecić stosowanie drugiej formy antykoncepcji (np. prezerwatyw).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Ezmekly przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Ezmekly i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Ezmekly.

Płodność (zdolność do posiadania dzieci)

Lek Ezmekly może zmniejszać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ezmekly może powodować działania niepożądane, w tym zmęczenie (uczucie zmęczenia lub osłabienia) i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane"), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występuje uczucie zmęczenia lub problemy z widzeniem (takie jak niewyraźne widzenie).

Ezmekly zawiera sól

Każda tabletki dyspergowalna zawiera mniej niż 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej), to znaczy, że lek uznaje się za wolny od sodu.

3. Jak stosować lek Ezmekly

Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka

Lekarz ustali właściwą dawkę dla pacjenta (lub dziecka) na podstawie wzrostu i masy ciała. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg na dobę (4 mg co 12 godzin). Lekarz informuje pacjenta, ile tabletek leku Ezmekly należy przyjmować.

Jak przyjmować lek

- Lek Ezmekly należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Lek należy przyjmować codziennie przez 21 dni, a następnie przerwać przyjmowanie leku na 7 dni. Każdy 28-dniowy okres nazywany jest cyklem leczenia.
- Lek Ezmekly należy przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Można kontynuować przyjmowanie tego leku w cyklach leczenia do czasu nasilenia się choroby lub wystąpienia działań niepożądanych, których nie można zaakceptować. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, czasowym lub stałym przerwaniu przyjmowania leku (patrz punkt 2 "Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej można:

- 1) Połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy dzielić tabletek.

LUB

- 2) Rozpuścić w wodzie pitnej. Należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami dotyczącymi rozpraszania tabletki
 - a) Do przygotowania i podania leku można użyć kubka miarowego (i w razie potrzeby strzykawki o pojemności 10 mL) dostarczonego przez lekarza lub farmaceutę.
 - b) Rozpuścić w niewielkiej ilości (około 5-10 mL) wody pitnej w kubku miarowym przepisanej liczby tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

- c) Delikatnie wymieszać, aby nie pozostały grudki. Należy uważać, aby nie rozlać leku. Lek będzie biały i mętny.
- d) Przygotowany lek należy podawać doustnie. Alternatywnie, lek można pobrać z pojemnika miarowego i podać za pomocą strzykawki.
- e) Po połknięciu zawiesiny, wewnątrz kubka miarowego lub strzykawki może pozostać pewna ilość leku (pozostałość), która jest trudna do zauważenia.
- f) Należy przepłukać kubek dodatkową niewielką ilością (około 5-10 mL) wody pitnej i podać.
- g) Do rozpuszczenia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy używać wyłącznie wody.

LUB

- 3) Podawany przez zgłębnik żołądkowy
 - a) Przed podaniem zawiesiny Ezmekly przez zgłębnik należy zawsze omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni pokazać, jak podawać zawiesinę Ezmekly przez zgłębnik.
 - b) Zawiesinę Ezmekly można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) lub żołądkową (G) o rozmiarze French 8 lub większym.
 - c) Należy używać wyłącznie zgłębników żołądkowych wykonanych z polichlorku winylu (PVC) lub poliuretanu (PUR).
 - d) Do podłączenia strzykawki do zgłębnika żołądkowego może być potrzebny adapter ENFIT.
 - e) Należy postępować zgodnie z powyższymi krokami, aby odpowiednio rozpuścić tabletkę.
 - f) Po rozpuszczeniu tabletki w 5-10 mL wody, zawiesinę doustną należy pobrać z kubka miarowego do strzykawki.
 - g) Powoli wprowadzać zawiesinę do zgłębnika żołądkowego, trzymając strzykawkę w pozycji poziomej.
 - h) Do przepłukania kubka należy użyć kolejnych 5-10 mL wody, a następnie pobrać płyn do strzykawki i powoli wstrzyknąć go przez zgłębnik.
 - i) Przepłukać zgłębnik zgodnie z instrukcjami producenta bezpośrednio przed podaniem i po podaniu zawiesiny Ezmekly.

Jeśli pacjent (lub dziecko) zachoruje po przyjęciu leku Ezmekly

W przypadku wystąpienia nudności (wymiotów) w dowolnym momencie po przyjęciu leku Ezmekly, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Zastosowanie przez pacjenta (lub dziecko) większej niż zalecana dawkileku Ezmekly

W przypadku zażycia większej dawki leku Ezmekly niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia przez pacjenta (lub dziecko) dawki leku Ezmekly

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Ezmekly należy pominąć zapomnianą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwania stosowania leku Ezmekly przez pacjenta (lub dziecko)

Nie należy przerywać stosowania leku Ezmekly, chyba że zaleci to lekarz, ponieważ może to pogorszyć stan pacjenta.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może przerwać leczenie lekiem Ezmekly do czasu ustąpienia objawów i (lub) zmniejszyć przyjmowaną dawkę (patrz punkt 3 "Jak przyjmować lek").

Ciężkie działania niepożądane

Problemy dotyczące oczu (częste: mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

Lek Ezmekly może powodować problemy dotyczące oczu u dorosłych i dzieci. Niektóre z tych problemów mogą prowadzić do zablokowania żyły odprowadzającej krew do oka (niedrożność żyły siatkówki) lub odwarstwienia różnych warstw w oku (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki). Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli podczas leczenia wystąpi niewyraźne widzenie lub jakiegokolwiek inne zmiany wzroku. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku lub skierować pacjenta do specjalisty, jeśli wystąpią objawy takie jak:

- niewyraźne widzenie
- inne zmiany w widzeniu (takie jak pogorszenie widzenia, kolorowe punkty w polu widzenia)

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem.

Dorośli

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- wysypka skórna z płaskim odbarwionym obszarem lub wypukłymi guzkami przypominającymi trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- biegunka
- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, enzymu występującego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- nudności
- wymioty
- ból mięśni lub kości
- uczucie zmęczenia, osłabienia lub braku energii (zmęczenie)
- ból żołądka (brzucha)
- zaparcie
- wysypka
- ból głowy
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, wykazany w badaniach krwi
- obrzęk dłoni lub stóp (obrzęk obwodowy)
- zmniejszenie ilości krwi pompowanej przez serce (zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory)
- sucha skóra
- swędzenie
- utrata lub przerzedzenie włosów (łysienie)

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- zmniejszona liczba neutrofili i leukocytów we krwi (rodzaje białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia)
- owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie wokół paznokci (zanokcica)
- sucha lub swędząca wysypka skórna (egzema)
- zmiany koloru włosów
- zmiany w strukturze włosów

Dzieci i młodzież

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, enzymu występującego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- biegunka
- wysypka skórna z płaskim odbarwionym obszarem lub wypukłymi guzkami przypominającymi trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- ból mięśni lub kości
- ból żołądka (brzucha)
- nudności
- wymioty
- zmniejszenie ilości krwi pompowanej przez serce (zmniejszona frakcja wyrzutowa)
- ból głowy
- wysypka
- zakażenie wokół paznokci (zanokcica)
- zmniejszona liczba neutrofili i leukocytów we krwi (rodzaje białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie)
- owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych wykazany w badaniach krwi
- sucha skóra
- utrata lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- sucha lub swędząca wysypka skórna (egzema)
- swędzenie
- zmiany koloru włosów
- uczucie zmęczenia, osłabienia lub braku energii (zmęczenie)
- zaparcie

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób):

- zmiany w strukturze włosów
- obrzęk dłoni lub stóp (obrzęk obwodowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ezmekly

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności odnosi się do ostatniego dnia danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Po rozpuszczeniu tabletki (tabletek) w wodzie zawiesina jest stabilna do 6 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ezmekly

Substancją czynną jest mirdametynib.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg mirdametynibu.

Pozostałe składniki to

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa (E468) (patrz punkt 2 "Ezmekly zawiera sól")

Sukraloza (E955)

Magnezu stearynian (E572)

Aromat winogronowy:

Suszony syrop glukozowy

Naturalny aromat

Modyfikowana skrobia kukurydziana (E1422)

Triacetyna (E1518)

Jak wygląda Ezmekly i co zawiera opakowanie

Ezmekly 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Owalne, białe do białawych tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 6 × 9 mm, z wytłoczonym "S" po jednej stronie.

Ezmekly jest pakowany w plastikowe butelki, z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci uszczelkami indukcyjnymi z folii aluminiowej. Butelki zawierają wacik z waty bawełnianej..

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Ezmekly 1 mg są dostarczane w pudełku tekturowym zawierającym jedną butelkę po 42 lub 84 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place,

Dublin 2, D02 P283

Irlandia

Tel: +49 800 428 3289

Wytwórca

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House,

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83,

Irlandia.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

<----->

ANEKS IV
WNIOSKI DOTYCZĄCE UDZIELENIA WARUNKOWEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**
CHMP po rozpatrzeniu wniosku uznaje, że bilans ryzyka i korzyści jest korzystny i zaleca przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak wyjaśniono szczegółowo w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.