

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg cápsulas
Ezmekly 2 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ezmekly 1 mg cápsulas

Cada cápsula contém 1 mg de mirdametinib.

Ezmekly 2 mg cápsulas

Cada cápsula contém 2 mg de mirdametinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Ezmekly 1 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 3 (aproximadamente 16 mm × 6 mm) com corpo e cabeça de cor verde-clara e com 'MIR 1 mg' gravado em tinta branca na cabeça.

Ezmekly 2 mg cápsulas

Cápsula de tamanho 1 (aproximadamente 19 mm × 7 mm) com corpo de cor branca opaca e cabeça azul-esverdeada opaca com 'MIR 2 mg' gravado em tinta branca na cabeça.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ezmekly em monoterapia está indicado para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos e adultos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 2 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ezmekly deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com tumores relacionados com NF1.

Posologia

A dose recomendada de Ezmekly é de 2 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), duas vezes por dia (aproximadamente a cada 12 horas) durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias. A dose máxima é de 4 mg duas vezes por dia (ver Tabela 1).

Para doentes pediátricos dos 2 aos <6 anos de idade e para doentes que não conseguem engolir cápsulas inteiras, Ezmekly está também disponível em comprimidos dispersíveis de 1 mg que podem ser dispersos em água. A dose recomendada para doentes com uma ASC inferior a 0,40 m² não foi estabelecida.

Tabela 1. Dose recomendada com base na área de superfície corporal

Área de superfície corporal (ASC)	Dose recomendada
0,40 a 0,69 m ²	1 mg duas vezes por dia
0,70 a 1,04 m ²	2 mg duas vezes por dia
1,05 a 1,49 m ²	3 mg duas vezes por dia
≥ 1,50 m ²	4 mg duas vezes por dia

Duração do tratamento

O tratamento com Ezmekly deve continuar até progressão do NP ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de Ezmekly for esquecida, não deve ser tomada uma dose adicional. O doente deve continuar com a dose seguinte programada.

Vómitos

Se ocorrerem vômitos após a administração Ezmekly, não deve ser tomada uma dose adicional. O doente deve continuar com a dose seguinte programada. Gerir os episódios de vômitos conforme clinicamente indicado, incluindo o uso de antieméticos.

Ajustes da dose

Pode ser necessária a interrupção e/ou a redução da dose ou a descontinuação permanente de Ezmekly com base na segurança e tolerabilidade individual (ver secções 4.4 e 4.8). As reduções de dose recomendadas são apresentadas na Tabela 2. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não conseguem tolerar Ezmekly após uma redução de dose.

Tabela 2: Reduções de dose recomendadas

Área de superfície corporal (ASC)	Redução da dose	
	Manhã	Noite
0,40 a 0,69 m ²	1 mg uma vez por dia	
0,70 a 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 a 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

A gestão dos doentes de acordo com as reações adversas associadas a este medicamento são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Alterações de dose recomendadas para reações adversas

Gravidade da reação adversa ^a	Alterações de dose recomendada para Ezmekly
Toxicidade ocular (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Grau ≤ 2	Continuar o tratamento. Considerar exames oftalmológicos a cada 2 a 4 semanas até melhoria.
Grau ≥ 3	Interromper o tratamento até melhoria. Se a recuperação ocorrer em ≤14 dias, retomar com dose reduzida (ver Tabela 2). Se a recuperação ocorrer em >14 dias, considerar a descontinuação.
Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) assintomático	Continuar o tratamento. Deve ser feita uma avaliação oftalmológica a cada 3 semanas até resolução.
DEPR sintomático	Interromper o tratamento até resolução. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Oclusão de veia da retina (OVR)	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Diminuição absoluta, assintomática da FEVE inferior a 20% em relação ao valor inicial e superior ao limite inferior da normalidade	Continuar o tratamento.
Diminuição absoluta, assintomática da FEVE igual ou superior a 10 % em relação ao valor inicial e inferior ao limite inferior da normalidade	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Para qualquer diminuição absoluta da FEVE igual ou superior a 20 % em relação valor inicial	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Toxicidade da pele (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme de Grau 1 ou 2	Continuar o tratamento.
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme intolerável de Grau 2 ou de Grau 3	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme de Grau 3 ou Grau 4	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	
Intolerável de Grau 2 ou de Grau 3	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Grau 4	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2). Considerar a descontinuação.

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE) versão 5.0

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com mais 65 anos. Os dados clínicos em doentes com 65 anos ou mais são limitados (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, com base numa análise farmacocinética populacional. Ezmekly não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ($\text{CrCL} \geq 15$ a < 30 ml/min) ou em doentes com doença renal em fase terminal (DRET), e por isso, não podem ser feitas recomendações de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $>$ LSN até $1,5 \times$ LSN ou bilirrubina total $\leq$ LSN e AST $>$ LSN), com base numa análise farmacocinética populacional. Ezmekly não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e, por conseguinte, não podem ser feitas recomendações de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ezmekly em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ezmekly é para administração por via oral.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

As cápsulas de Ezmekly devem ser engolidas inteiras com água. As cápsulas não devem ser mastigadas, partidas ou abertas para garantir que a dose completa seja administrada.

Para doentes pediátricos dos 2 aos < 6 anos de idade e para doentes que não conseguem engolir cápsulas inteiras, Ezmekly está também disponível em comprimidos dispersíveis 1 mg que podem ser dispersos em água. Consultar o RCM de Ezmekly comprimidos dispersíveis para o modo de administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade ocular

Os doentes devem ser aconselhados a comunicar quaisquer novas perturbações visuais. Foram frequentemente notificadas OVR (oclusão de veia da retina) e DEPR (descolamento do epitélio pigmentar da retina) em doentes adultos que receberam Ezmekly em estudos clínicos (ver secção 4.8).

Em crianças, adolescentes e adultos, é necessária uma avaliação oftalmológica completa antes do início do tratamento, a intervalos regulares durante o tratamento e sempre que um doente comunique alterações visuais novas ou agravadas, tais como visão turva. No caso de reações adversas oculares, a terapêutica com mirdametinib deve ser interrompida e, em seguida, a dose deve ser reduzida ou o tratamento deve ser descontinuado permanentemente com base na gravidade da reação adversa. Se for diagnosticada OVR, o tratamento com mirdametinib deve ser descontinuado permanentemente. Se for diagnosticado DEPR sintomático, o tratamento com mirdametinib deve ser interrompido até à sua resolução e a dose deve ser reduzida quando o tratamento for retomado. Nos doentes diagnosticados com DEPR sem redução da acuidade visual, o tratamento pode ser continuado, mas deve ser efetuada uma avaliação oftalmológica a cada 3 semanas até à resolução do problema (ver secção 4.2).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

A diminuição assintomática da FEVE $\geq 10\%$ em relação ao valor inicial ocorreu em 17% dos doentes adultos e em 27% dos doentes pediátricos no estudo ReNeu. Todos os casos de diminuição da FEVE em doentes adultos ou pediátricos nos estudos clínicos foram assintomáticos (ver secção 4.8).

Não foram estudados os doentes com antecedentes de FEVE diminuída ou com um valor inicial da fração de ejeção inferior ao limite inferior da normalidade (LIN) institucional. A FEVE deve ser avaliada por ecocardiograma antes do início do tratamento para estabelecer os valores iniciais, a cada 3 meses durante o primeiro ano e, posteriormente, conforme indicado clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ter uma fração de ejeção acima do LIN institucional.

A diminuição da FEVE pode ser gerida através da interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Toxicidade cutânea

Foram notificadas no estudo ReNeu reações adversas cutâneas, incluindo erupção cutânea (dermatite acneiforme e exantema não acneiforme), pele seca, prurido, eczema e alterações no cabelo (ver secção 4.8).

Os doentes devem contactar o seu médico ou enfermeiro se tiverem alguma reação cutânea. Os cuidados de suporte, por exemplo, o uso de cremes emolientes, devem ser iniciados aos primeiros sinais de toxicidade cutânea. A terapêutica com mirdametinib deve ser interrompida, a dose reduzida ou descontinuada permanentemente com base na gravidade da reação adversa (ver secção 4.2).

Risco de carcinogenicidade

Não foi possível excluir um potencial risco de carcinogenicidade em seres humanos no intervalo de exposição clínica (ver secção 5.3).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

Mirdametinib não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção (ver secções 4.5 e 4.6). Tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino (com potencial reprodutivo) devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação (ver secção 5.2).

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de mirdametinib

Estudos *in vitro* mostraram que o mirdametinib é metabolizado por múltiplas enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) e carboxilesterase (CES). Não foram efetuados estudos clínicos que avaliassem o efeito de um forte indutor e inibidor destas enzimas. Por conseguinte, deve ter-se cuidado quando o mirdametinib é utilizado concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir ou inibir estas enzimas: probenecida, diclofenac (inibidores da UGT), rifampicina (indutor da UGT) (ver secção 5.2).

Efeitos do mirdametinib na farmacocinética de outros medicamentos

Contracetivos hormonais

O efeito do mirdametinib na exposição de contracetivos hormonais de ação sistémica não foi avaliado. Por conseguinte, a utilização de um método de barreira adicional deve ser recomendada às mulheres que utilizam contracetivos hormonais de ação sistémica (ver secção 4.6).

Efeito dos agentes redutores do ácido gástrico no mirdametinib

Não é esperado que a combinação de mirdametinib com inibidores da bomba de protões, antiácidos ou antagonistas dos recetores H2 seja clinicamente significativa, uma vez que o mirdametinib não apresenta uma dissolução dependente do pH. Ezmekly pode ser utilizado concomitantemente com agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, antagonistas dos recetores H2 e inibidores da bomba de protões) sem restrições.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que Ezmekly pode causar danos fetais e que devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber Ezmekly. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento. Tanto os doentes do sexo feminino e masculino (com potencial reprodutivo) devem ser aconselhados a utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses e 3 meses, respetivamente, após a última dose. O efeito do mirdametinib na exposição de contracetivos hormonais de ação sistémica não foi avaliado, pelo que se deve recomendar às mulheres que utilizam contracetivos hormonais de ação sistémica que adicionem um método de barreira.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de mirdametinib em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ezmekly não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar contraceção. Se uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino a receber Ezmekly engravidar, deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se mirdametinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada, pelo que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ezmekly e não deve ser retomada durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados obtidos em animais, Ezmekly pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo. A reversibilidade dos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em animais é desconhecida (ver secção 5.3). Não existem dados sobre o efeito do mirdametinib na fertilidade humana. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ezmekly pode ter uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas fadiga e visão turva durante o tratamento com mirdametinib (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No grupo de doentes adultos com NF1, as reações adversas mais comuns de qualquer grau foram dermatite acneiforme (83%), diarreia (55%), náuseas (55%), creatinafosfoquinase no sangue aumentada (47%), dor musculoesquelética (41%), vômito (37%) e fadiga (36%). As reações adversas que levaram à descontinuação em >1 doente adulto foram dermatite acneiforme, diarreia, náuseas, erupção cutânea e vômito. Foram notificadas as seguintes reações adversas graves: dor abdominal (3%), dor musculoesquelética (1,3%) e oclusão da veia da retina (1,3%).

No grupo de doentes pediátrico com NF1, as reações adversas mais comuns de qualquer grau foram a creatinafosfoquinase no sangue aumentada (59%), diarreia (53%), dermatite acneiforme (43%), dor musculoesquelética (41%), dor abdominal (40%), vômito (40%) e cefaleia (36%). Foi notificada a seguinte reação adversa grave: dor musculoesquelética (1,7%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança do mirdametinib foi determinado após a avaliação de uma população de segurança combinada de 75 doentes adultos e 58 doentes pediátricos que receberam uma dose de 2 mg/m² duas vezes por dia durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias. Este grupo de doentes incluía 114 doentes (58 adultos, 56 pediátricos) no ReNeu (o conjunto de dados pivotais) e 19 doentes (17 adultos, 2 pediátricos) no NF-106.

No grupo de adultos (N = 75), a duração total mediana do tratamento com mirdametinib foi de 18,7 meses (intervalo: 0,4 a 45,6 meses).

No grupo pediátrico (N = 58, incluindo 32 doentes com idades ≥ 2 a 11 anos), a duração total mediana do tratamento com mirdametinib foi de 21,9 meses (intervalo: 1,6 a 40,1 meses).

A Tabela 4 apresenta as reações adversas identificadas na população.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muito raros (< 1/10 000).

Tabela 4. Reações adversas notificadas na população de segurança

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
Infeções e infestações	Paroníquia	Frequentes (3%)	-	Muito frequentes (33%)	-
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes (16%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (36%)	Frequentes (2%)
Afeções oculares	Visão turva	Frequentes (9%)	-	Frequentes (7%)	-

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
	Oclusão de veia da retina	Frequentes (3%)	Frequentes (1%)	-	-
	DEPR (descolamento do epitélio pigmentar da retina)	Frequentes (1%)	-	-	-
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (55%)	-	Muito frequentes (53%)	Frequentes (5%)
	Náuseas	Muito frequentes (55%)	-	Muito frequentes (29%)	-
	Vômito	Muito frequentes (37%)	-	Muito frequentes (40%)	-
	Dor abdominal ^a	Muito frequentes (20%)	Frequentes (4%)	Muito frequentes (40%)	Frequentes (3%)
	Obstipação	Muito frequentes (19%)	-	Muito frequentes (10%)	-
	Boca seca	Frequentes (7%)	-	-	-
	Estomatite ^b	Frequentes (5%)	-	Muito frequentes (19%)	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite acneiforme	Muito frequentes (83%)	Frequentes (7%)	Muito frequentes (43%)	Frequentes (2%)
	Erupção cutânea ^c	Muito frequentes (17%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (33%)	Frequentes (2%)
	Pele seca	Muito frequentes (13%)	-	Muito frequentes (17%)	-
	Alopécia	Muito frequentes (12%)	-	Muito frequentes (14%)	-
	Prurido	Muito frequentes (13%)	-	Muito frequentes (12%)	-
	Eczema	Frequentes (3%)	-	Muito frequentes (14%)	-

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
	Alterações da cor do cabelo	Frequentes (1%)	-	Muito frequentes (12%)	-
	Textura capilar anormal	Frequentes (1%)	-	Frequentes (5%)	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^d	Muito frequentes (41%)	Frequentes (7%)	Muito frequentes (41%)	Frequentes (2%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequentes (36%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (12%)	-
	Edema periférico ^e	Muito frequentes (12%)	-	Frequentes (5%)	-
Exames complementares de diagnóstico	Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	Muito frequentes (47%)	Frequentes (3%)	Muito frequentes (59%)	Frequentes (5%)
	AST aumentada	Muito frequentes (16%)	-	Frequentes (9%)	-
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Muito frequentes (14%)	-	Muito frequentes (24%)	-
	Fração de ejeção diminuída	Muito frequentes (12%)	-	Muito frequentes (26%)	Frequentes (2%)
	Número de neutrófilos diminuído	Frequentes (8%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (30%)	Muito frequentes (11%)
	Número de leucócitos diminuído	Frequentes (7%)	-	Muito frequentes (39%)	-
	ALT aumentada	Frequentes (7%)	-	Muito frequentes (21%)	-

^a Dor abdominal inclui dor abdominal e dor no abdômen superior.

^b Estomatite inclui estomatite, ulceração da boca, úlcera aftosa.

^c Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção pustulosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, erupção exfoliativa, pápula, erupção maculosa, erupção pruriginosa.

^d Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, mialgia, dor na extremidade, dorsalgia, dor torácica musculoesquelética, dor cervical, dor torácica não cardíaca, artralgia, dor óssea.

^e Edema periférico inclui edema periférico, tumefação periférica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade ocular

No estudo ReNeu, foi observada oclusão de veia da retina (OVR) em 3% dos doentes adultos, incluindo OVR de Grau 3 em 1,7% dos doentes, o que resultou na descontinuação permanente. O descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) assintomático de Grau 1 ocorreu em 1,7% dos doentes e foi gerido sem modificação da dose. A visão turva foi notificada por 12% dos doentes adultos. O tempo mediano para o início do aparecimento da toxicidade ocular em adultos foi de 147 dias. O tempo mediano para a resolução foi de 267 dias. Nestes adultos, 38% dos doentes comunicaram a resolução da sua toxicidade ocular, enquanto 25% comunicaram a resolução de eventos com sequelas.

A visão turva foi notificada por 7% dos doentes pediátricos. O tempo mediano para o início do aparecimento de visão turva foi de 161 dias nos doentes pediátricos. O tempo mediano para a resolução foi de 29 dias. Todos os doentes pediátricos comunicaram a resolução dos eventos de visão turva (ver secções 4.2 e 4.4).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

No estudo ReNeu, foi notificada uma diminuição assintomática da FEVE em 16% dos adultos. Destes doentes, apenas um notificou uma FEVE < 50%, o que levou à descontinuação, seguida de um retorno aos valores normais. Dos restantes doentes adultos com diminuição da FEVE, cinco tiveram uma interrupção da dose e um doente teve uma redução da dose. O tempo mediano para o início do aparecimento da diminuição da FEVE em adultos foi de 70 dias. A diminuição da FEVE resolveu-se em 89% dos doentes adultos.

No estudo ReNeu, foi notificada uma diminuição assintomática da FEVE em 27% dos doentes pediátricos. Destes doentes, um notificou uma FEVE < 50%, que regressou aos valores normais sem modificação da dose. Um doente teve uma diminuição da FEVE de Grau 3 que se resolveu sem modificação da dose e outro doente com diminuição da FEVE de Grau 2 teve uma interrupção da dose. Os eventos de diminuição da FEVE dos restantes 12 doentes foram de Grau 2, e não foi tomada qualquer ação com o tratamento do estudo em resposta a qualquer um destes eventos. O tempo mediano para o início do aparecimento de diminuição da FEVE em doentes pediátricos foi de 132 dias. A diminuição da FEVE resolveu-se em 67% dos doentes pediátricos (ver secções 4.2 e 4.4).

Toxicidade da pele

No estudo ReNeu, a dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme ocorreram em 90% dos doentes adultos. A dermatite acneiforme e outras erupções cutâneas de Grau 3 ocorreram em 9% e 1,7% dos doentes adultos, respetivamente. As erupções cutâneas resultaram em descontinuações em 10% dos adultos e em reduções de dose em 10% dos adultos. O tempo mediano para o início do aparecimento de erupções cutâneas foi de 9 dias em doentes adultos. O tempo mediano para a resolução foi de 115 dias. Nestes doentes adultos, 33 (64%) referiram a resolução das suas erupções cutâneas, 3 (6%) referiram a resolução com sequelas e 8 (15%) referiram que as suas erupções cutâneas estavam a desaparecer.

No estudo ReNeu, dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme ocorreram em 70% dos doentes pediátricos. A dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme de Grau 3 ocorreram em 1,8% e 1,8%, respetivamente. As erupções cutâneas resultaram em descontinuações em 4% dos doentes pediátricos e em reduções de dose em 4% dos doentes pediátricos. A dermatite acneiforme ocorreu com maior frequência em doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, enquanto as outras erupções cutâneas ocorreram com maior frequência em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos. O tempo mediano para o início do aparecimento das erupções cutâneas nos doentes pediátricos foi de 15 dias. O tempo mediano para a resolução foi de 155 dias. Nestes doentes pediátricos, 27 (69%) referiram a resolução das suas erupções cutâneas e 3 (8%) referiram que as suas erupções cutâneas estavam a desaparecer (ver secções 4.2 e 4.4).

Dor musculoesquelética

No estudo ReNeu, a dor musculoesquelética (incluindo dor musculoesquelética, mialgia, dor na extremidade, dor no pescoço, dor torácica musculoesquelética, dor cervical, dor torácica não cardíaca, artralgia e dor óssea) foi notificada por 41% dos doentes adultos e 41% dos doentes pediátricos. Os medicamentos concomitantes usados para tratar a dor musculoesquelética incluíram anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos não opiáceos e glucocorticóides. Tratar a dor musculoesquelética conforme indicado clinicamente.

AST e ALT aumentadas

No estudo ReNeu, alterações laboratoriais de aumento da ALT foram observadas em 9% dos doentes adultos e 21% dos doentes pediátricos. Alterações laboratoriais de aumento da AST foram observadas em 18% dos doentes adultos e 9% dos doentes pediátricos. Todos os eventos foram de gravidade ligeira a moderada, não tendo sido notificados eventos de Grau 3. O aumento da ALT e da AST não resultou em quaisquer descontinuações, reduções de dose ou interrupções. Monitorizar e gerir os aumentos de ALT e AST conforme indicado clinicamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas e tratados com medidas de suporte com monitorização adequada conforme necessário. A diálise não é eficaz no tratamento de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; Inibidores da proteína quinase ativada pelo mitógeno (MEK), código ATC: L01EE05

Mecanismo de ação

Mirdametinib é um inibidor seletivo, não competitivo das quinases da proteína quinase 1 e 2 ativada pelo mitógeno (MEK 1/2). Mirdametinib bloqueia a atividade da MEK e da via sarcoma de rato (RAS)-fibrossarcoma de crescimento acelerado (RAF)-MEK. Deste modo, a inibição da MEK bloqueia a proliferação e sobrevivência de células tumorais nas quais a via RAF-MEK-quinase regulada por sinal extracelular (ERK) é ativada.

Eficácia clínica

A eficácia do mirdametinib foi avaliada em 114 doentes no estudo ReNeu, um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de fase 2 em doentes com ≥ 2 anos de idade com NF1-NP sintomático inoperável que causa morbilidade significativa. Um NP inoperável foi definido como um NP que não pode ser completamente removido cirurgicamente sem risco de morbilidade substancial devido a: envolvimento ou proximidade de estruturas vitais, invasividade ou elevada vascularização do NP. Os doentes receberam Ezmekly 2 mg/m² por via oral duas vezes por dia durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 58 doentes adultos recebeu Ezmekly. A mediana de idades foi de 34,5 anos (intervalo de 18 a 69 anos); 85% eram caucasianos, 64% eram do sexo feminino e 3,4% tinham mais de 65 anos de

idade. Aproximadamente metade dos doentes (53%) tinha um NP em progressão no início do estudo, 48% tinham o tumor na cabeça e no pescoço e 69% tinham sido submetidos a cirurgia prévia. Todos os doentes apresentavam morbilidades significativas. As morbilidades mais frequentemente notificadas foram dor (90%), desfiguração ou deformidade major (52%) e a disfunção motora (40%).

Um total de 56 doentes pediátricos recebeu Ezmekly. 57% tinham idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos e 43% entre os 12 e os 17 anos. A mediana de idades foi de 10,0 anos (intervalo de 2 a 17 anos); 66% eram caucasianos, e 54% eram do sexo feminino. Metade dos participantes (50%) tinham o tumor na cabeça e no pescoço, e a maioria dos participantes tinha um NP em progressão no início do estudo (63%) e 36% tinham sido submetidos a cirurgia prévia. A maioria dos doentes (96%) apresentavam morbilidades significativas. As morbilidades mais frequentemente notificadas foram dor (70%), desfiguração ou deformidade major (50%) e a disfunção motora (27%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada, definida como a percentagem de doentes com resposta completa (desaparecimento do NP alvo) ou resposta parcial confirmada (redução $\geq 20\%$ no volume do NP, confirmada em avaliações consecutivas do tumor, aproximadamente a cada quatro ciclos em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos. O estado de resposta do tumor foi avaliado por uma revisão central independente cega (BICR) aproximadamente a cada quatro ciclos, utilizando uma análise volumétrica de imagiologia de ressonância magnética (IRM). A taxa de resposta objetiva foi avaliada de acordo com os critérios de Avaliação da Resposta na Neurofibromatose e Schwannomatose (REiNS) com duas avaliações consecutivas de resposta parcial ou resposta completa por uma BICR em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos.

Um objetivo secundário de eficácia foi determinar a duração da resposta dos doentes que obtiveram uma resposta objetiva confirmada.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5. O tempo mediano até ao início da resposta foi de 7,8 meses (intervalo: 4,0 meses a 19,0 meses) para o coorte adulto e 7,9 meses (intervalo: 4,1 meses a 18,8 meses) para o coorte pediátrico. A duração de resposta mediana desde o início da resposta não foi alcançada em ambos coortes.

Tabela 5. Resultados de eficácia no ReNeu

	Adultos (N=58)	Pediátrico (N=56)
Taxa de resposta objetiva confirmada segundo REiNS por BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
IC 95%	(29, 55)	(38, 65)
Resposta completa confirmada, n (%)	0	0
Resposta parcial confirmada, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Duração da resposta		
DoR ≥ 12 meses ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 meses ^d	12 (50%)	14 (48%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; BICR = revisão central independente cega; REiNS = Avaliação da Resposta na Neurofibromatose e Schwannomatose; DoR = duração da resposta

^a Resposta objetiva confirmada foi definida como duas avaliações consecutivas de resposta parcial ou resposta completa avaliadas por BICR em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos.

^b Os doentes que não tiveram uma avaliação por IRM após o início do estudo ou que não tiveram uma resposta objetiva confirmada foram tratados como não respondedores.

^c Obtido através da metodologia de Clopper-Pearson.

^d Duração da resposta (data de corte: junho 2024) foi avaliada usando a metodologia Kaplan-Meier.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em um ou mais subgrupos da população pediátrica. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do mirdametinib foi estudada em indivíduos saudáveis, doentes com NF1-NP e doentes com cancro avançado.

Absorção

Após múltiplas doses orais de 2 mg/m² duas vezes por dia, a média geométrica [coeficiente de variação (CV) geométrico (%)] de C_{max} e de AUC_{last} em participantes adultos com NF1-NP foi 188 (52%) ng/ml e 431 (43%) ng × h/ml, respetivamente. Após a administração oral, mirdametinib produziu o pico das concentrações plasmáticas no estado estacionário (T_{max}) aproximadamente uma hora após a dose.

Efeito dos alimentos

Em indivíduos adultos saudáveis, a uma dose única de 20 mg, coadministração de mirdametinib com uma refeição rica em gordura e calorias resultou numa diminuição de 43% na C_{max}, enquanto que a área sob a curva concentração-tempo (AUC) não foi significativamente alterada (AUC_{inf} diminuiu 7%). O tempo até alcançar a concentração máxima (T_{max}) foi atrasado em cerca de 3 horas. O efeito na C_{max} não foi considerado clinicamente relevante devido à ausência de efeito na exposição sistémica.

Distribuição

Após uma dose oral única de 4 mg de [¹⁴C]mirdametinib em indivíduos saudáveis, o volume aparente médio de distribuição do mirdametinib foi de 255 l. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é >99%. O mirdametinib liga-se principalmente à albumina sérica humana (>99%). A ligação à α1-glicoproteína ácida (GPA) variou entre 17,2% e 54,3%. O rácio sangue/plasma para mirdametinib é de 0,61.

Biotransformação

Mirdametinib é altamente metabolizado por glucuronidação e oxidação através das enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) e carboxilesterase (CES), resultando respetivamente em M22 (um metabolito secundário de O-glucuronido) e M15 (um metabolito ácido carboxílico). Menos de 10% é excretado inalterado.

Interações

Efeito de mirdametinib nas enzimas CYP450

In vitro, mirdametinib não é um indutor das CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Mirdametinib é um indutor da CYP3A4 *in vitro*, no entanto, existe um baixo potencial indutor da CYP3A4 a concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de mirdametinib na UDP glucuronosiltransferase (UGT)

In vitro, mirdametinib não é inibidor das isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, e UGT2B15 a concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de mirdametinib nos transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* sugerem que mirdametinib e o seu principal metabolito não inibem os transportadores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), glicoproteína-P (gp-P), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, transportadores MATE1 ou MATE2K.

Com base nos estudos *in vitro*, mirdametinib é um substrato dos transportadores BCRP e gp-P e o seu principal metabolito é um substrato da BCRP, mas é pouco provável que sejam clinicamente relevantes.

Eliminação

Em indivíduos adultos saudáveis, após uma dose única de 4 mg de mirdametinib radiomarcado, 68% da dose foi recuperada na urina (0,7% inalterada) enquanto 27% foi recuperada nas fezes (8,7% inalterada na urina e fezes). A semi-vida terminal média é de 28 horas. A clearance sistémica aparente (CL/F) é de 6,34 l/h.

Linearidade

As exposições a mirdametinib, medida por C_{max} e AUC_{tau} , aumentaram em geral proporcionalmente à dose entre 1 mg QD/BID até 30 mg BID. Uma relação linear entre a dose e a exposição foi verificada por análises farmacocinéticas populacionais ao longo do intervalo de doses de 1 mg a 20 mg de mirdametinib BID. O rácio de acumulação médio variou entre 1,1 e 1,9 nos níveis de dose de 1 a 30 mg.

As concentrações no estado estacionário em doentes com NF1-NP são atingidas, em média, aproximadamente 6 dias após a administração repetida.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, a idade (2 a 86 anos), sexo e raça (72% caucasianos, 11% negros ou afro-americanos, e 12% asiáticos) não influenciam significativamente a hepátifarmacocinética de mirdametinib.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (DRET).

Participaram nos estudos clínicos de mirdametinib doentes com clearance de creatinina indicativa de compromisso renal ligeiro ou moderado. A análise farmacocinética populacional sugere que compromisso renal ligeiro ou moderado (estimado pela clearance da creatinina) não tem impacto na exposição a mirdametinib.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso hepático. As análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso hepático ligeiro indicam que não existem efeitos significativos na exposição.

População pediátrica

O perfil farmacocinético em crianças é semelhante ao dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Mirdametinib não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana reversa (Ames) ou no ensaio *in vitro* de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, mas foi equívoco no ensaio *in vivo* de micronúcleos e no ensaio *in vivo* de aberrações cromossômicas, em ratos. Não se pode excluir um risco de genotoxicidade em humanos no intervalo de exposição clínica.

Mirdametinib não foi carcinogénico em ratinhos transgénicos numa dose de 5 mg/kg/dia (3 vezes a exposição humana). Uma vez que não se pode excluir um risco de genotoxicidade em humanos na exposição clínica, e que o estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos foi realizado com exposições inferiores à exposição clínica, não se pode excluir um risco de carcinogenicidade

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade por via oral, de doses repetidas, realizados até 3 meses em ratos e cães, as toxicidades principais devidas à inibição da MEK foram na pele e no trato gastrointestinal em doses inferiores à exposição humana. No estudo de 3 meses em ratos com mirdametinib, em doses aproximadamente equivalentes à exposição humana, os ratos apresentaram displasia da placa de crescimento epifisária do fémur, hipocelularidade metafisária da medula óssea dos ossos longos e espessamento metafisário das trabéculas ósseas dos ossos longos. Os ratos machos foram mais sensíveis a estes efeitos. Estes efeitos ósseos não foram observados noutras espécies (cães, macacos ou ratinhos). A reversibilidade da displasia da placa de crescimento epifisária não foi avaliada. Em ratos, foi observado mineralização sistémica e alterações oculares (opacidades da córnea e atrofia ou adelgaçamento do epitélio corneano) em estudos de toxicidade de dose repetida em doses inferiores à exposição humana. Foram observados aumentos das enzimas hepáticas (ratos) e necrose hepatocelular (ratos, ratinhos e cães) em exposições semelhantes à exposição clínica. Num estudo de 2 semanas em macacos cynomolgus, foi observada toxicidade da vesícula biliar em exposições >2,5 vezes a exposição humana.

Foram observados efeitos no SNC em cães num estudo de 3 meses com exposições aproximadamente 1,5 vezes superiores à exposição humana; estes efeitos em cães, incluindo perturbações do equilíbrio e tremores, foram reversíveis e não houve correlação microscópica.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Num estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas, mirdametinib numa dose até 1,0 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição humana na dose recomendada com base na AUC) não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ambos os sexos. Num estudo de toxicologia de dose repetida de 3 meses em ratos, o mirdametinib causou uma diminuição do peso dos ovários e um aumento dos quistos foliculares associados à diminuição do número de corpo lúteo em doses $\geq 0,3$ mg/kg/dia (0,5 vezes a exposição humana), bem como hipocelularidade testicular e diminuição do peso dos epidídimos a 1 mg/kg/dia (2,1 vezes a exposição humana).

Em estudos preliminares de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos fêmeas grávidas, a dose oral de mirdametinib induziu perda pós-implantação (reabsorções precoces e tardias) e diminuição do peso corporal fetal em exposições inferiores à exposição humana à dose recomendada. No estudo preliminar em ratos, um único feto apresentou malformações das extremidades em doses 3,6 vezes superiores à dose humana recomendada. Não foram efetuados estudos de desenvolvimento embriofetal definitivo e de desenvolvimento pré e pós-natal com o mirdametinib.

Fototoxicidade

Mirdametinib foi ambíguo num ensaio de fototoxicidade *in vitro* em fibroblastos de ratos em concentrações significativamente mais elevadas do que as exposições clínicas e não ficou retido na pele ou nos olhos de ratos, indicando que existe um baixo risco de fototoxicidade em doentes que tomam mirdametinib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E572)

Invólucro da cápsula

Gelatina (E441)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Azul brilhante (E133)

Tinta de impressão

Hidróxido de potássio (E525)
Propilenoglicol (E1520)
Água purificada
Goma-laca (E904)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

42 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD), fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças e selo por indução em folha de alumínio.

1 mg cápsulas são fornecidas numa embalagem contendo um frasco com 42 cápsulas.
2 mg cápsulas são fornecidas numa embalagem contendo um frasco com 42 ou 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de Julho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 1 mg de mirdametinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível.

Comprimidos dispersíveis ovais brancos a esbranquiçados (aproximadamente 6 mm × 9 mm) com a gravação “S” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ezmekly em monoterapia está indicado para o tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos e adultos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 2 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ezmekly deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com tumores relacionados com NF1.

Posologia

A dose recomendada de Ezmekly é de 2 mg/m² de área de superfície corporal (ASC), duas vezes por dia (aproximadamente a cada 12 horas) durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias. A dose máxima é de 4 mg duas vezes por dia (ver Tabela 1).

Ezmekly está também disponível em cápsulas. É recomendado que os comprimidos dispersíveis sejam utilizados em doentes dos 2 aos <6 anos de idade e em adultos que não conseguem engolir cápsulas inteiras. A dose recomendada para doentes com uma ASC inferior a 0,40 m² não foi estabelecida.

Tabela 1. Dose recomendada com base na área de superfície corporal

Área de superfície corporal (ASC)	Dose recomendada
0,40 a 0,69 m ²	1 mg duas vezes por dia
0,70 a 1,04 m ²	2 mg duas vezes por dia
1,05 a 1,49 m ²	3 mg duas vezes por dia
≥ 1,5 m ²	4 mg duas vezes por dia

Duração do tratamento

O tratamento com Ezmekly deve continuar até progressão do NP ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de Ezmekly for esquecida, não deve ser tomada uma dose adicional. O doente deve continuar com a dose seguinte programada.

Vómitos

Se ocorrerem vômitos após a administração Ezmekly, não deve ser tomada uma dose adicional. O doente deve continuar com a dose seguinte programada. Gerir os episódios de vômitos conforme clinicamente indicado, incluindo o uso de antieméticos.

Ajustes da dose

Pode ser necessária a interrupção e/ou a redução da dose ou a descontinuação permanente de Ezmekly com base na segurança e tolerabilidade individual (ver secções 4.4 e 4.8). As reduções de dose recomendadas são apresentadas na Tabela 2. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não conseguem tolerar Ezmekly após uma redução de dose.

Tabela 2: Reduções de dose recomendadas

Área de superfície corporal (ASC)	Redução da dose	
	Manhã	Noite
0,4 a 0,69 m ²	1 mg uma vez por dia	
0,70 a 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 a 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

A gestão dos doentes de acordo com as reações adversas associadas com este medicamento são apresentadas na Tabela 3

Tabela 3: Alterações de dose recomendadas para reações adversas

Gravidade da reação adversa ^a	Alterações de dose recomendada para Ezmekly
Toxicidade ocular (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Grau ≤ 2	Continuar o tratamento. Considerar exames oftalmológicos a cada 2 a 4 semanas até melhoria.
Grau ≥ 3	Interromper o tratamento até melhoria. Se a recuperação ocorrer em ≤14 dias, retomar com dose reduzida (ver Tabela 2). Se a recuperação ocorrer em >14 dias, considerar a descontinuação.
Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) assintomático de qualquer grau	Continuar o tratamento. Deve ser feita uma avaliação oftalmológica a cada 3 semanas até resolução.
DEPR sintomático	Interromper o tratamento até resolução. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Oclusão de veia da retina (OVR)	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Diminuição absoluta, assintomática da FEVE inferior a 20% e superior ao limite inferior da normalidade	Continuar o tratamento.
Diminuição absoluta, assintomática da FEVE igual ou superior a 10 % em relação ao valor inicial e inferior ao limite inferior da normalidade	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Para qualquer diminuição absoluta da FEVE igual ou superior a 20 % em relação valor inicial	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Toxicidade da pele (ver secção 4.4 e secção 4.8)	
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme de Grau 1 ou 2	Continuar o tratamento.
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme de Grau 2 intolerável ou de Grau 3	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Dermatite acneiforme ou exantema não acneiforme de Grau 3 ou Grau 4	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	
Grau 2 intolerável ou de Grau 3	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2).
Grau 4	Interromper o tratamento até melhoria. Retomar com dose reduzida (ver Tabela 2). Considerar a descontinuação.

^a Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE) versão 5.0

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com mais 65 anos Os dados clínicos em doentes com 65 anos ou mais são limitados (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, com base numa análise farmacocinética populacional. Ezmekly não foi estudado em doentes com compromisso

renal grave ($\text{CrCL} \geq 15$ a < 30 ml/min) ou em doentes com doença renal em fase terminal (DRET), e por isso, não podem ser feitas recomendações de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $> \text{LSN}$ até $1,5 \times \text{LSN}$ ou bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ e $\text{AST} > \text{LSN}$), com base numa análise farmacocinética populacional. Ezmekly não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por conseguinte, não podem ser feitas recomendações de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ezmekly em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ezmekly é para administração por via oral.

Os comprimidos dispersíveis podem ser tomadas com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Os comprimidos dispersíveis de Ezmekly podem ser engolidos inteiros ou, caso a administração de comprimidos dispersíveis inteiros não seja possível, podem ser dispersos em água antes da administração oral através de um copo doseador. O Ezmekly suspensão oral também pode ser administrada através de um tubo de alimentação entérica. Consultar a secção 6.6 para obter instruções sobre a preparação e administração da suspensão oral.

Ezmekly também está disponível em cápsulas. Recomenda-se a utilização dos comprimidos dispersíveis em doentes dos 2 aos < 6 anos e em adultos que não conseguem engolir cápsulas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade ocular

Os doentes devem ser aconselhados a comunicar quaisquer novas perturbações visuais. Foram frequentemente notificadas OVR (oclusão de veia da retina) e DEPR (descolamento do epitélio pigmentar da retina) em doentes adultos que receberam Ezmekly em estudos clínicos (ver secção 4.8).

Em crianças, adolescentes e adultos, é necessária uma avaliação oftalmológica completa antes do início do tratamento, a intervalos regulares durante o tratamento e sempre que um doente comunique alterações visuais novas ou agravadas, tais como visão turva. No caso de reações adversas oculares, a terapêutica com mirdametinib deve ser interrompida e, em seguida, a dose deve ser reduzida ou o tratamento deve ser descontinuado permanentemente com base na gravidade da reação adversa. Se for diagnosticada OVR, o tratamento com mirdametinib deve ser descontinuado permanentemente. Se for diagnosticado DEPR sintomático, o tratamento com mirdametinib deve ser interrompido até à sua resolução e a dose deve ser reduzida quando o tratamento for retomado. Nos doentes diagnosticados com DEPR sem redução da acuidade visual, o tratamento pode ser continuado, mas deve ser efetuada uma avaliação oftalmológica a cada 3 semanas até à resolução do problema (ver secção 4.2).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

A diminuição assintomática da FEVE $\geq 10\%$ em relação ao valor inicial ocorreu em 17% dos doentes adultos e em 27% dos doentes pediátricos no estudo ReNeu. Todos os casos de diminuição da FEVE em doentes adultos ou pediátricos nos estudos clínicos foram assintomáticos (ver secção 4.8).

Não foram estudados os doentes com antecedentes de FEVE diminuída ou com um valor inicial da fração de ejeção inferior ao limite inferior da normalidade (LIN) institucional. A FEVE deve ser avaliada por ecocardiograma antes do início do tratamento para estabelecer os valores iniciais, a cada 3 meses durante o primeiro ano e, posteriormente, conforme indicado clinicamente. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ter uma fração de ejeção acima do LIN institucional.

A diminuição da FEVE pode ser gerida através da interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Toxicidade da pele

Foram notificadas no estudo ReNeu reações adversas cutâneas, incluindo erupção cutânea (dermatite acneiforme e exantema não acneiforme), pele seca, prurido, eczema e alterações no cabelo (ver secção 4.8).

Os doentes devem contactar o seu médico ou enfermeiro se tiverem alguma reação cutânea. Os cuidados de suporte, por exemplo, o uso de cremes emolientes, devem ser iniciados aos primeiros sinais de toxicidade da pele. A terapêutica com mirdametinib deve ser interrompida, a dose reduzida ou descontinuada permanentemente com base na gravidade da reação adversa (ver secção 4.2).

Risco de carcinogenicidade

Não foi possível excluir um potencial risco de carcinogenicidade em humanos no intervalo de exposição clínica (ver secção 5.3).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

Mirdametinib não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção (ver secções 4.5 e 4.6). Tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino (com potencial reprodutivo) devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido dispersível contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação (ver secção 5.2).

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de mirdametinib

Estudos *in vitro* mostraram que o mirdametinib é metabolizado por múltiplas enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) e carboxilesterase (CES). Não foram efetuados estudos clínicos que avaliassem o efeito de um forte indutor e inibidor destas enzimas. Por conseguinte, deve ter-se cuidado quando o mirdametinib é utilizado concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir ou inibir estas enzimas: probenecida, diclofenac (inibidores da UGT), rifampicina (indutor da UGT) (ver secção 5.2).

Efeitos do mirdametinib na farmacocinética de outros medicamentos

Contraceptivos hormonais

O efeito do mirdametinib na exposição de contraceptivos hormonais de ação sistémica não foi avaliado. Por conseguinte, a utilização de um método de barreira adicional deve ser recomendada às mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica (ver secção 4.6).

Efeito dos agentes redutores do ácido gástrico no mirdametinib

Não é esperado que a combinação de mirdametinib com inibidores da bomba de protões, antiácidos ou antagonistas dos recetores H_2 seja clinicamente significativa, uma vez que o mirdametinib não apresenta uma dissolução dependente do pH. Ezmekly pode ser utilizado concomitantemente com agentes modificadores do pH gástrico (ou seja, antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões) sem restrições.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que Ezmekly pode causar danos fetais e que devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber Ezmekly. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento. Tanto os doentes do sexo feminino e masculino (com potencial reprodutivo) devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses e 3 meses, respetivamente, após a última dose. O efeito do mirdametinib na exposição de contraceptivos hormonais de ação sistémica não foi avaliado, pelo que se deve recomendar às mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica que adicionem um método de barreira.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de mirdametinib em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ezmekly não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar contraceção. Se uma doente do sexo feminino ou uma parceira de um doente do sexo masculino a receber Ezmekly engravidar, deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se mirdametinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada, pelo que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ezmekly e não deve ser retomada durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados obtidos em animais, Ezmekly pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo. A reversibilidade dos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em animais é desconhecida (ver secção 5.3). Não existem dados sobre o efeito do mirdametinib na fertilidade humana. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ezmekly pode ter uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas fadiga e visão turva durante o tratamento com mirdametinib (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No grupo de doentes adultos com NF1, as reações adversas mais comuns de qualquer grau foram dermatite acneiforme (83%), diarreia (55%), náuseas (55%), creatinafosfoquinase no sangue aumentada (47%), dor musculoesquelética (41%), vômito (37%) e fadiga (36%). As reações adversas que levaram à descontinuação em >1 doente adulto foram dermatite acneiforme, diarreia, náuseas, erupção cutânea e vômito. Foram notificadas as seguintes reações adversas graves: dor abdominal (3%), dor musculoesquelética (1,3%) e oclusão da veia da retina (1,3%).

No grupo de doentes pediátrico com NF1, as reações adversas mais comuns de qualquer grau foram a creatinafosfoquinase no sangue aumentada (59%), diarreia (53%), dermatite acneiforme (43%), dor musculoesquelética (41%), dor abdominal (40%), vômito (40%) e cefaleia (36%). Foi notificada a seguinte reação adversa grave: dor musculoesquelética (1,7%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança do mirdametinib foi determinado após a avaliação de uma população de segurança combinada de 75 doentes adultos e 58 doentes pediátricos que receberam uma dose de 2 mg/m² duas vezes por dia durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias. Este grupo de doentes incluía 114 doentes (58 adultos, 56 pediátricos) no ReNeu (o conjunto de dados pivotais) e 19 doentes (17 adultos, 2 pediátricos) no NF-106.

No grupo de adultos (N = 75), a duração total mediana do tratamento com mirdametinib foi de 18,7 meses (intervalo: 0,4 a 45,6 meses).

No grupo pediátrico (N = 58, incluindo 32 doentes com idades ≥ 2 a 11 anos), a duração total mediana do tratamento com mirdametinib foi de 21,9 meses (intervalo: 1,6 a 40,1 meses).

A Tabela 4 apresenta as reações adversas identificadas na população.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muito raros (< 1/10 000).

Tabela 4. Reações adversas notificadas na população de segurança

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
Infeções e infestações	Paroníquia	Frequentes (3%)	-	Muito frequentes (33%)	-
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes (16%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (36%)	Frequentes (2%)
Afeções oculares	Visão turva	Frequentes (9%)	-	Frequentes (7%)	-
	Oclusão de veia da retina	Frequentes (3%)	Frequentes (1%)	-	-

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
	DEPR (descolamento do epitélio pigmentar da retina)	Frequentes (1%)	-	-	-
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (55%)	-	Muito frequentes (53%)	Frequentes (5%)
	Náuseas	Muito frequentes (55%)	-	Muito frequentes (29%)	-
	Vômito	Muito frequentes (37%)	-	Muito frequentes (40%)	-
	Dor abdominal ^a	Muito frequentes (20%)	Frequentes (4%)	Muito frequentes (40%)	Frequentes (3%)
	Obstipação	Muito frequentes (19%)	-	Muito frequentes (10%)	-
	Boca seca	Frequentes (7%)	-	-	-
	Estomatite ^b	Frequentes (5%)	-	Muito frequentes (19%)	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite acneiforme	Muito frequentes (83%)	Frequentes (7%)	Muito frequentes (43%)	Frequentes (2%)
	Erupção cutânea ^c	Muito frequentes (17%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (33%)	Frequentes (2%)
	Pele seca	Muito frequentes (13%)	-	Muito frequentes (17%)	-
	Alopécia	Muito frequentes (12%)	-	Muito frequentes (14%)	-
	Prurido	Muito frequentes (13%)	-	Muito frequentes (12%)	-
	Eczema	Frequentes (3%)	-	Muito frequentes (14%)	-
	Alterações da cor do cabelo	Frequentes (1%)	-	Muito frequentes (12%)	-

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Grupo de adultos (N=75)		Grupo pediátrico (N=58)	
		Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE	Frequência global (Todos os graus CTCAE)	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
	Textura capilar anormal	Frequentes (1%)	-	Frequentes (5%)	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^d	Muito frequentes (41%)	Frequentes (7%)	Muito frequentes (41%)	Frequentes (2%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequentes (36%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (12%)	-
	Edema periférico ^e	Muito frequentes (12%)	-	Frequentes (5%)	-
Exames complementares de diagnóstico	Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	Muito frequentes (47%)	Frequentes (3%)	Muito frequentes (59%)	Frequentes (5%)
	AST aumentada	Muito frequentes (16%)	-	Frequentes (9%)	-
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Muito frequentes (14%)	-	Muito frequentes (24%)	-
	Fração de ejeção diminuída	Muito frequentes (12%)	-	Muito frequentes (26%)	Frequentes (2%)
	Número de neutrófilos diminuído	Frequentes (8%)	Frequentes (1%)	Muito frequentes (30%)	Muito frequentes (11%)
	Número de leucócitos diminuído	Frequentes (7%)	-	Muito frequentes (39%)	-
	ALT aumentada	Frequentes (7%)	-	Muito frequentes (21%)	-

^a Dor abdominal inclui dor abdominal e dor no abdômen superior.

^b Estomatite inclui estomatite, ulceração da boca, úlcera aftosa.

^c Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção pustulosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, erupção exfoliativa, pápula, erupção maculosa, erupção pruriginosa.

^d Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, mialgia, dor na extremidade, dorsalgia, dor torácica musculoesquelética, dor cervical, dor torácica não cardíaca, artralgia, dor óssea.

^e Edema periférico inclui edema periférico, tumefação periférica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade ocular

No estudo ReNeu, foi observada oclusão de veia da retina (OVR) em 3% dos doentes adultos, incluindo OVR de Grau 3 em 1,7% dos doentes, o que resultou na descontinuação permanente. O descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) assintomático de Grau 1 ocorreu em 1,7% dos doentes e foi gerido sem modificação da dose. A visão turva foi notificada por 12% dos doentes adultos. O tempo mediano para o início do aparecimento da toxicidade ocular em adultos foi de 147 dias. O tempo mediano para a resolução foi de 267 dias. Nestes adultos, 38% dos doentes comunicaram a resolução da sua toxicidade ocular, enquanto 25% comunicaram a resolução de eventos com sequelas.

A visão turva foi notificada por 7% dos doentes pediátricos. O tempo mediano para o início do aparecimento de visão turva foi de 161 dias nos doentes pediátricos. O tempo mediano para a resolução foi de 29 dias. Todos os doentes pediátricos comunicaram a resolução dos eventos de visão turva (ver secções 4.2 e 4.4).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

No estudo ReNeu, foi notificada uma diminuição assintomática da FEVE em 16% dos adultos. Destes doentes, apenas um notificou uma FEVE < 50%, o que levou à descontinuação, seguida de um retorno aos valores normais. Dos restantes doentes adultos com diminuição da FEVE, cinco tiveram uma interrupção da dose e um doente teve uma redução da dose. O tempo mediano para o início do aparecimento da diminuição da FEVE em adultos foi de 70 dias. A diminuição da FEVE resolveu-se em 89% dos doentes adultos.

No estudo ReNeu, foi notificada uma diminuição assintomática da FEVE em 27% dos doentes pediátricos. Destes doentes, um notificou uma FEVE < 50%, que regressou aos valores normais sem modificação da dose. Um doente teve uma diminuição da FEVE de Grau 3 que se resolveu sem modificação da dose e outro doente com diminuição da FEVE de Grau 2 teve uma interrupção da dose. Os eventos de diminuição da FEVE dos restantes 12 doentes foram de Grau 2, e não foi tomada qualquer ação com o tratamento do estudo em resposta a qualquer um destes eventos. O tempo mediano para o início do aparecimento de diminuição da FEVE em doentes pediátricos foi de 132 dias. A diminuição da FEVE resolveu-se em 67% dos doentes pediátricos (ver secções 4.2 e 4.4).

Toxicidade da pele

No estudo ReNeu, a dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme ocorreram em 90% dos doentes adultos. A dermatite acneiforme e outras erupções cutâneas de Grau 3 ocorreram em 9% e 1,7% dos doentes adultos, respetivamente. As erupções cutâneas resultaram em descontinuações em 10% dos adultos e em reduções de dose em 10% dos adultos. O tempo mediano para o início do aparecimento de erupções cutâneas foi de 9 dias em doentes adultos. O tempo mediano para a resolução foi de 115 dias. Nestes doentes adultos, 33 (64%) referiram a resolução das suas erupções cutâneas, 3 (6%) referiram a resolução com sequelas e 8 (15%) referiram que as suas erupções cutâneas estavam a desaparecer.

No estudo ReNeu, dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme ocorreram em 70% dos doentes pediátricos. A dermatite acneiforme e os exantemas não acneiforme de Grau 3 ocorreram em 1,8% e 1,8%, respetivamente. As erupções cutâneas resultaram em descontinuações em 4% dos doentes pediátricos e em reduções de dose em 4% dos doentes pediátricos. A dermatite acneiforme ocorreu com maior frequência em doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, enquanto as outras erupções cutâneas ocorreram com maior frequência em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos. O tempo mediano para o início do aparecimento das erupções cutâneas nos doentes pediátricos foi de 15 dias. O tempo mediano para a resolução foi de 155 dias. Nestes doentes pediátricos, 27 (69%) referiram a resolução das suas erupções cutâneas e 3 (8%) referiram que as suas erupções cutâneas estavam a desaparecer (ver secções 4.2 e 4.4).

Dor musculoesquelética

No estudo ReNeu, a dor musculoesquelética (incluindo dor musculoesquelética, mialgia, dor na extremidade, dorsalgia, dor torácica musculoesquelética, dor cervical, dor torácica não cardíaca, artralgia e dor óssea) foi notificada por 41% dos doentes adultos e 41% dos doentes pediátricos. Os

medicamentos concomitantes usados para tratar a dor musculoesquelética incluíram anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos não opióides e glucocorticoides. Tratar a dor musculoesquelética conforme indicado clinicamente.

AST e ALT aumentadas

No estudo ReNeu, alterações laboratoriais de aumento da ALT foram observadas em 9% dos doentes adultos e 21% dos doentes pediátricos. Alterações laboratoriais de aumento da AST foram observadas em 18% dos doentes adultos e 9% dos doentes pediátricos. Todos os eventos foram de gravidade ligeira a moderada, não tendo sido notificados eventos de Grau 3. O aumento da ALT e da AST não resultou em quaisquer descontinuações, reduções de dose ou interrupções. Monitorizar e gerir os aumentos de ALT e AST conforme indicado clinicamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas e tratados com medidas de suporte com monitorização adequada conforme necessário. A diálise não é eficaz no tratamento de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; Inibidores da proteína quinase ativada pelo mitogénio (MEK), código ATC: L01EE05

Mecanismo de ação

Mirdametinib é um inibidor seletivo, não competitivo das quinases da proteína quinase 1 e 2 ativada pelo mitogénio (MEK 1/2). Mirdametinib bloqueia a atividade da MEK e da via sarcoma de rato (RAS)-fibrossarcoma de crescimento acelerado (RAF)-MEK. Deste modo, a inibição da MEK bloqueia a proliferação e sobrevivência de células tumorais nas quais a via RAF-MEK-quinase regulada por sinal extracelular (ERK) é ativada.

Eficácia clínica

A eficácia do mirdametinib foi avaliada em 114 doentes no estudo ReNeu, um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de fase 2 em doentes com ≥ 2 anos de idade com NF1-NP sintomático inoperável que causa morbilidade significativa. Um NP inoperável foi definido como um NP que não pode ser completamente removido cirurgicamente sem risco de morbilidade substancial devido a: envolvimento ou proximidade de estruturas vitais, invasividade ou elevada vascularização do NP. Os doentes receberam Ezmekly 2 mg/m² por via oral duas vezes por dia durante os primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 58 doentes adultos recebeu Ezmekly. A mediana de idades foi de 34,5 anos (intervalo de 18 a 69 anos); 85% eram caucasianos, 64% eram do sexo feminino e 3,4% tinham mais de 65 anos de idade. Aproximadamente metade dos doentes (53%) tinha um NP em progressão no início do estudo, 48% tinham o tumor na cabeça e no pescoço e 69% tinham sido submetidos a cirurgia prévia. Todos

os doentes apresentavam morbilidades significativas. As morbilidades mais frequentemente notificadas foram dor (90%), desfiguração ou deformidade major (52%) e a disfunção motora (40%).

Um total de 56 doentes pediátricos recebeu Ezmekly. 57% tinham idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos e 43% entre os 12 e os 17 anos. A mediana de idades foi de 10,0 anos (intervalo de 2 a 17 anos); 66% eram caucasianos, e 54% eram do sexo feminino. Metade dos participantes (50%) tinham o tumor na cabeça e no pescoço, e a maioria dos participantes tinha um NP em progressão no início do estudo (63%) e 36% tinham sido submetidos a cirurgia prévia. A maioria dos doentes (96%) apresentavam morbilidades significativas. As morbilidades mais frequentemente notificadas foram dor (70%), desfiguração ou deformidade major (50%) e a disfunção motora (27%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada, definida como a percentagem de doentes com resposta completa (desaparecimento do NP alvo) ou resposta parcial confirmada (redução $\geq 20\%$ no volume do NP, confirmada em avaliações consecutivas do tumor, aproximadamente a cada quatro ciclos em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos. O estado de resposta do tumor foi avaliado por uma revisão central independente cega (BICR) aproximadamente a cada quatro ciclos, utilizando uma análise volumétrica de imagiologia de ressonância magnética (IRMI). A taxa de resposta objetiva foi avaliada de acordo com os critérios de Avaliação da Resposta na Neurofibromatose e Schwannomatose (REiNS) com duas avaliações consecutivas de resposta parcial ou resposta completa por uma BICR em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos.

Um objetivo secundário de eficácia foi determinar a duração da resposta dos doentes que obtiveram uma resposta objetiva confirmada.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5. O tempo mediano até ao início da resposta foi de 7,8 meses (intervalo: 4,0 meses a 19,0 meses) para o coorte adulto e 7,9 meses (intervalo: 4,1 meses a 18,8 meses) para o coorte pediátrico. A duração de resposta mediana desde o início da resposta não foi alcançada em ambos coortes.

Tabela 5. Resultados de eficácia no ReNeu

	Adultos (N=58)	Pediátrico (N=56)
Taxa de resposta objetiva confirmada segundo REiNS por BICR^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
IC 95%	(29, 55)	(38, 65)
Resposta completa confirmada, n (%)	0	0
Resposta parcial confirmada, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Duração da resposta		
DoR ≥ 12 meses ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 meses ^d	12 (50%)	14 (48%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; BICR = revisão central independente cega; REiNS = Avaliação da Resposta na Neurofibromatose e Schwannomatose; DoR = duração da resposta

^a Resposta objetiva confirmada foi definida como duas avaliações consecutivas de resposta parcial ou resposta completa avaliadas por BICR em 2-6 meses durante a fase de tratamento de 24 ciclos.

^b Os doentes que não tiveram uma avaliação por IRMI após o início do estudo ou que não tiveram uma resposta objetiva confirmada foram tratados como não respondedores.

^c Obtido através da metodologia de Clopper-Pearson.

^d Duração da resposta (data de corte: junho 2024) foi avaliada usando a metodologia Kaplan-Meier.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em um ou mais subgrupos da população pediátrica. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do mirdametinib foi estudada em indivíduos saudáveis, doentes com NF1-NP e doentes com cancro avançado.

Absorção

Após múltiplas doses orais de 2 mg/m² duas vezes por dia, a média geométrica [coeficiente de variação (CV) geométrico (%)] de C_{max} e de AUC_{last} em participantes adultos com NF1-NP foi 188 (52%) ng/ml e 431 (43%) ng × h/ml, respetivamente. Após a administração oral, mirdametinib produziu o pico das concentrações plasmáticas no estado estacionário (T_{max}) aproximadamente uma hora após a dose.

Efeito dos alimentos

Em indivíduos adultos saudáveis, a uma dose única de 20 mg, coadministração de mirdametinib com uma refeição rica em gordura e calorias resultou numa diminuição de 43% na C_{max}, enquanto que a área sob a curva concentração-tempo (AUC) não foi significativamente alterada (AUC_{inf} diminuiu 7%). O tempo até alcançar a concentração máxima (T_{max}) foi atrasado em cerca de 3 horas. O efeito na C_{max} não foi considerado clinicamente relevante devido à ausência de efeito na exposição sistémica.

Distribuição

Após uma dose oral única de 4 mg de [¹⁴C]mirdametinib em indivíduos saudáveis, o volume aparente médio de distribuição do mirdametinib foi de 255 l. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é >99%. O mirdametinib liga-se principalmente à albumina sérica humana (>99%). A ligação à α1-glicoproteína ácida (GPA) variou entre 17,2% e 54,3%. O rácio sangue/plasma para mirdametinib é de 0,61.

Biotransformação

Mirdametinib é altamente metabolizado por glucuronidação e oxidação através das enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) e carboxilesterase (CES), resultando respetivamente em M22 (um metabolito secundário de O-glucuronido) e M15 (um metabolito ácido carboxílico). Menos de 10% é excretado inalterado.

Interações

Efeito de mirdametinib nas enzimas CYP450

In vitro, mirdametinib não é um indutor das CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Mirdametinib é um indutor da CYP3A4 *in vitro*, no entanto, existe um baixo potencial indutor da CYP3A4 a concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de mirdametinib na UDP glucuronosiltransferase (UGT)

In vitro, mirdametinib não é inibidor das isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, e UGT2B15 a concentrações clinicamente relevantes.

Efeito de mirdametinib nos transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* sugerem que mirdametinib e o seu principal metabolito não inibem os transportadores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), glicoproteína-P (gp-P), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, transportadores MATE1 ou MATE2K.

Com base nos estudos *in vitro*, mirdametinib é um substrato dos transportadores BCRP e gp-P and e o seu principal metabolito é um substrato da BCRP, mas é pouco provável que sejam clinicamente relevantes.

Eliminação

Em indivíduos adultos saudáveis, após uma dose única de 4 mg de mirdametinib radiomarcado, 68% da dose foi recuperada na urina (0,7% inalterada) enquanto 27% foi recuperada nas fezes (8,7% inalterada na urina e fezes). A semi-vida terminal média é de 28 horas. A clearance sistémica aparente (CL/F) é de 6,34 l/h.

Linearidade

As exposições a mirdametinib, medida por C_{max} e AUC_{tau} , aumentaram em geral proporcionalmente à dose entre 1 mg QD/BID até 30 mg BID. Uma relação linear entre a dose e a exposição foi verificada por análises farmacocinéticas populacionais ao longo do intervalo de doses de 1 mg a 20 mg de mirdametinib BID. O rácio de acumulação médio variou entre 1,1 e 1,9 nos níveis de dose de 1 a 30 mg.

As concentrações no estado estacionário em doentes com NF1-NP são atingidas, em média, aproximadamente 6 dias após a administração repetida.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, a idade (2 a 86 anos), sexo e raça (72% caucasianos, 11% negros ou afro-americanos, e 12% asiáticos) não influenciam significativamente a hepátifarmacocinética de mirdametinib.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso renal. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (DRET).

Participaram nos estudos clínicos de mirdametinib doentes com clearance de creatinina indicativa de compromisso renal ligeiro ou moderado. A análise farmacocinética populacional sugere que compromisso renal ligeiro ou moderado (estimado pela clearance da creatinina) não tem impacto na exposição a mirdametinib.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso hepático. As análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso hepático ligeiro indicam que não existem efeitos significativos na exposição.

População pediátrica

O perfil farmacocinético em crianças é semelhante ao dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Mirdametinib não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana reversa (Ames) ou no ensaio *in vitro* de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, mas foi equívoco no ensaio *in vivo* de micronúcleos e no ensaio *in vivo* de aberrações cromossômicas, em ratos. Não se pode excluir um risco de genotoxicidade em humanos no intervalo de exposição clínica.

Mirdametinib não foi carcinogénico em ratinhos transgénicos numa dose de 5 mg/kg/dia (3 vezes a exposição humana). Uma vez que não se pode excluir um risco de genotoxicidade em humanos na exposição clínica, e que o estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos foi realizado com exposições inferiores à exposição clínica, não se pode excluir um risco de carcinogenicidade.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade por via oral, de doses repetidas, realizados até 3 meses em ratos e cães, as toxicidades principais devidas à inibição da MEK foram na pele e no trato gastrointestinal em doses inferiores à exposição humana. No estudo de 3 meses em ratos com mirdametinib, em doses aproximadamente equivalentes à exposição humana, os ratos apresentaram displasia da placa de crescimento epifisária do fémur, hipocelularidade metafisária da medula óssea dos ossos longos e espessamento metafisário das trabéculas ósseas dos ossos longos. Os ratos machos foram mais sensíveis a estes efeitos. Estes efeitos ósseos não foram observados noutras espécies (cães, macacos ou ratinhos). A reversibilidade da displasia da placa de crescimento epifisária não foi avaliada. Em ratos, foi observado mineralização sistémica e alterações oculares (opacidades da córnea e atrofia ou adelgaçamento do epitélio corneano) em estudos de toxicidade de dose repetida em doses inferiores à exposição humana.

Foram observados aumentos das enzimas hepáticas (ratos) e necrose hepatocelular (ratos, ratinhos e cães) em exposições semelhantes à exposição clínica. Num estudo de 2 semanas em macacos cynomolgus, foi observada toxicidade da vesícula biliar em exposições >2,5 vezes a exposição humana.

Foram observados efeitos no SNC em cães num estudo de 3 meses com exposições aproximadamente 1,5 vezes superiores à exposição humana; estes efeitos em cães, incluindo perturbações do equilíbrio e tremores, foram reversíveis e não houve correlação microscópica.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Num estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas, mirdametinib numa dose até 1,0 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição humana na dose recomendada com base na AUC) não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ambos os sexos. Num estudo de toxicologia de dose repetida de 3 meses em ratos, o mirdametinib causou uma diminuição do peso dos ovários e um aumento dos quistos foliculares associados à diminuição do número de corpo lúteo em doses $\geq 0,3$ mg/kg/dia (0,5 vezes a exposição humana), bem como hipocelularidade testicular e diminuição do peso dos epidídimos a 1 mg/kg/dia (2,1 vezes a exposição humana).

Em estudos preliminares de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos fêmeas grávidas, a dose oral de mirdametinib induziu perda pós-implantação (reabsorções precoces e tardias) e diminuição do peso corporal fetal em exposições inferiores à exposição humana à dose recomendada. No estudo preliminar em ratos, um único feto apresentou malformações das extremidades em doses 3,6 vezes superiores à dose humana recomendada. Não foram efetuados estudos de desenvolvimento embriofetal definitivo e de desenvolvimento pré e pós-natal com o mirdametinib.

Fototoxicidade

Mirdametinib foi ambíguo num ensaio de fototoxicidade *in vitro* em fibroblastos de ratos em concentrações significativamente mais elevadas do que as exposições clínicas e não ficou retido na pele ou nos olhos de ratos, indicando que existe um baixo risco de fototoxicidade em doentes que tomam mirdametinib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmellose sódica (E468)

Sucralose (E955)

Estearato de magnésio (E572)

Sabor a uva

Líquido de glucose seco

Aroma natural

Amido de milho modificado (E1422)

Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Seis horas após a dispersão do(s) comprimido(s) em água.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD), fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças e selo por indução em folha de alumínio. Os frascos contêm um rolo de algodão.

Uma embalagem contém um frasco com 42 or 84 comprimidos dispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da suspensão oral

Os doentes devem ser instruídos a dispersar completamente o número prescrito de comprimido(s) dispersível(eis) numa pequena quantidade de água potável (cerca de 5 a 10 ml) num copo doseador, caso a administração seja feita sob a forma de suspensão oral. O líquido deve ser agitado suavemente até que não restem grumos e ser administrado por via oral. Em alternativa, o líquido pode ser aspirado com uma seringa oral e administrado.

Administração da suspensão oral através de copo doseador

Após a ingestão da suspensão a partir do copo doseador ou da seringa oral, o copo doseador (ou a seringa) deve ser enxaguado com uma pequena quantidade adicional de água potável (cerca de 5 a 10 ml) e o líquido resultante administrado, de forma a garantir que toda a dose é tomada. A preparação da dose deve ser feita apenas com água.

Administração da suspensão oral através de sonda de alimentação entérica

No caso de administração através de uma sonda de alimentação entérica, o profissional de saúde deve selecionar uma sonda gástrica ou nasogástrica adequada disponível no mercado (sonda French 8 ou maior). As sondas de alimentação entérica feitas de cloreto de polivinil (PVC) e de poliuretano (PUR) demonstraram ser compatíveis com a suspensão oral. A suspensão oral deve ser aspirada com uma seringa após dispersão em 5-10 ml de água, conforme descrito acima, e injetada na sonda com a seringa posicionada na horizontal. Após a administração da suspensão oral, deve-se aspirar mais 5-10 ml de água com a seringa e empurrar através da sonda para garantir que qualquer medicação residual seja administrada ao doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de Julho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e a segurança de mirdametinib no tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos e adultos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 2 anos, o titular de AIM deve submeter uma análise atualizada do estudo MEK-NF-201 com uma data de corte a 22 de dezembro de 2028, que proporcionará um seguimento adicional de 5 anos.	Junho 2029
Estudos de Segurança Pós-Autorização (PASS) sem intervenção: A fim de confirmar a segurança a longo prazo de mirdametinib, no tratamento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos e adultos com neurofibromatose tipo 1 (NF1), com idade igual ou superior a 2 anos, o titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo realizado em doentes com NF1 a quem tenha sido prescrita pelo menos uma dose de mirdametinib e que tenham idade igual ou superior a 2 anos no início do tratamento com mirdametinib.	Agosto 2033

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS CÁPSULAS 1 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg cápsulas
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula
42 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não partir, esmagar ou mastigar as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ezmekly 1 mg cápsula

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO DAS CÁPSULAS 1 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg cápsulas
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas
42 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não partir, esmagar ou mastigar as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

4. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS CÁPSULAS 2MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 2 mg cápsulas
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 2 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula
42 cápsulas
84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não partir, esmagar ou mastigar as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/004 42 cápsulas
EU/1/25/1950/005 84 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ezmekly 2 mg cápsula

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO>**RÓTULO DO FRASCO DAS CÁPSULAS 2MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 2 mg cápsulas
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 2 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas
42 cápsulas
84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não partir, esmagar ou mastigar as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/004 42 cápsulas

EU/1/25/1950/005 84 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DOS COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS 1MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém 1 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido dispersível
42 comprimidos dispersíveis
84 comprimidos dispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro ou dispersar em água.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/001 42 comprimidos dispersíveis
EU/1/25/1950/00284 comprimidos dispersíveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO DOS COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS 1MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis
mirdametinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém 1 mg de mirdametinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido dispersível
42 comprimidos dispersíveis
84 comprimidos dispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro ou dispersar em água.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1950/001 42 comprimidos dispersíveis

EU/1/25/1950/002 84 comprimidos dispersíveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ezmekly 1 mg cápsulas

Ezmekly 2 mg cápsulas

mirdametinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você (ou o seu filho) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ezmekly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você (ou o seu filho) tomar Ezmekly
3. Como tomar Ezmekly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ezmekly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ezmeklye para que é utilizado

Ezmekly contém a substância ativa mirdametinib, e é um inibidor da proteína quinase ativada pelo pelo mitogénio (MEK).

Ezmekly é utilizado no tratamento de neurofibromas plexiformes em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos com uma doença genética chamada neurofibromatose tipo 1 (NF1).

As pessoas com NF1 têm uma mutação (alteração) no gene que codifica a proteína neurofibromina. Esta mutação leva à perda dessa proteína, o que permite o crescimento de tumores nos nervos do corpo. Ezmekly atua bloqueando determinadas proteínas envolvidas no crescimento destas células tumorais, sendo expectável que reduza o seu tamanho.

Caso tenha dúvidas sobre a forma como Ezmekly atua ou por que razão lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de você (ou o seu filho) tomar Ezmekly

Não tome Ezmekly

- se você (ou o seu filho) tem alergia a mirdametinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Ezmekly, ou se lhe ocorrer (ou ao seu filho) alguma das seguintes situações enquanto estiver a tomar Ezmekly. O seu médico pode decidir reduzir a sua dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente:

- **Problemas oculares**

Ezmekly pode causar problemas oculares que podem levar à cegueira (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Um médico (oftalmologista) terá de verificar a sua visão (a visão do seu filho) antes e regularmente durante o tratamento. Informe imediatamente com o seu médico se sentir visão turva ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento.

- **Problemas de coração**

Ezmekly pode diminuir a quantidade de sangue bombeado pelo seu coração (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Em estudos clínicos com Ezmekly na dose recomendada, isto não causou quaisquer sintomas, no entanto, pode fazê-lo sentir-se cansado. Informe o seu médico se se sentir cansado. O seu médico irá verificar o funcionamento do seu coração antes e durante o seu tratamento com Ezmekly.

- **Erupção na pele**

As erupções na pele são muito frequentes com Ezmekly e podem também tornar-se graves. Informe o seu médico se tiver uma erupção na pele que pode ser irregular ou semelhante a acne (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). O seu médico pode fornecer orientações para gerir a erupção na pele, incluindo tratamento (por exemplo, um creme).

- **Gravidez**

Ezmekly não é recomendado durante a gravidez. Informe imediatamente o seu médico se você ou a sua parceira engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Ver secção “Gravidez, aleitamento e fertilidade” abaixo.

Crianças com menos de 2 anos de idade

Não dê Ezmekly a crianças com menos de 2 anos de idade. Não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ezmekly

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas enquanto estiver a tomar Ezmekly.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Ezmekly não é recomendado durante a gravidez. Pode provocar danos ao feto.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O médico pode pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Você ou a sua parceira não devem engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento. Se puder engravidar, deve usar contraceção eficaz. Ver “Contraceção - informação para mulheres e homens” abaixo.

Se você ou a sua parceira engravidar durante o tratamento, informe imediatamente com o seu médico.

Contraceção - informação para mulheres e homens

Se é uma mulher que pode engravidar, deve usar contraceção eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 6 meses após a última dose. Se é um homem cuja parceira pode engravidar, deve utilizar uma contraceção eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 3 meses após a última dose. Não se sabe se Ezmekly reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. Informe o

seu médico se você ou a sua parceira estiverem a tomar um contraceptivo hormonal, pois o seu médico pode recomendar a utilização de uma segunda forma de contraceção (por exemplo, preservativos).

Amamentação

Desconhece-se se Ezmekly passa para o leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada. Não amamente se está a tomar Ezmekly e durante 1 semana após a última dose de Ezmekly.

Fertilidade (capacidade de ter filhos)

Ezmekly pode reduzir a fertilidade nos homens e nas mulheres. Deve falar com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquina

Ezmekly pode causar efeitos indesejáveis, incluindo fadiga (sensação de cansaço ou fraqueza) e visão turva (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”), que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza ou utilize máquinas se se sentir cansado ou se tiver problemas de visão (como visão turva)

Ezmekly contém sódio

Cada cápsula contém menos do que 23 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa), ou seja, que é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar Ezmekly

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

O seu médico irá determinar a dose correta para si (ou para o seu filho) com base na altura e peso. A dose máxima recomendada é 8 mg por dia (4 mg a cada 12 horas). O seu médico irá dizer-lhe quantas cápsulas de Ezmekly deve tomar.

Como tomar

- Tome Ezmekly por via oral duas vezes por dia, com cerca de 12 horas de intervalo. Deve tomar este medicamento todos os dias durante 21 dias, e depois parar de o tomar durante 7 dias. Cada período de 28 dias é chamado um ciclo de tratamento.
- Tome Ezmekly com ou sem alimentos.
- Engula as cápsulas inteiras com água.
- Não mastigue, não parta ou abra as cápsulas
- Pode continuar a tomar este medicamento em ciclos de tratamento até que a sua doença se agrave ou os efeitos indesejáveis se tornem inaceitáveis. Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode decidir reduzir a sua dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente: (ver secção 2 “Advertências e precauções”).
- Ezmekly está também disponível sob a forma de comprimido dispersível. O seu médico determinará a formulação correta para si.

Se você (ou o seu filho) vomitar após tomar Ezmekly

Se vomitar em qualquer altura depois de tomar Ezmekly, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se você (ou o seu filho) tomar mais Ezmekly do que deveria

Se tomar mais Ezmekly do que deveria, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico.

Caso você (ou o seu filho) se tenha esquecido de tomar de tomar Ezmekly

Se se esquecer de tomar uma dose de Ezmekly, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se você (ou o seu filho) parar de tomar Ezmekly

Não pare de tomar Ezmekly a menos que tenha sido indicado pelo seu médico pois pode agravar a sua condição.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico pode suspender o tratamento com Ezmekly até que os seus sintomas melhorem e/ou pode reduzir a dose que recebe (ver secção 3 “Como tomar”).

Efeitos indesejáveis graves

Problemas oculares (frequentes; podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Ezbekly pode causar problemas oculares em adultos e crianças. Alguns destes problemas oculares podem levar a um bloqueio da veia que drena para o olho (oclusão de veia da retina) ou descolamento de diferentes camadas do olho (descolamento do epitélio pigmentar da retina). Informe imediatamente com o seu médico se sentir visão turva ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar este medicamento ou encaminhá-lo para um especialista, se desenvolver sintomas que incluam

- visão turva
- outras alterações na sua visão (como redução da visão, pontos coloridos na sua visão)

Fale com o seu médico imediatamente se sentir quaisquer dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis:

Adultos

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- erupção na pele com uma área plana descolorada ou pápulas semelhantes a acne (dermatite acneiforme)
- diarreia
- aumento dos níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético
- sensação de enjoo (náuseas)
- má disposição (vómitos)
- dor nos músculos ou nos ossos
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia (fadiga)
- dor de estômago (dor abdominal)
- prisão de ventre
- erupção na pele
- dor de cabeça
- aumento dos níveis de enzimas do fígado, como apresentado nas análises ao sangue
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)
- diminuição na quantidade de sangue que o coração bombeia (diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda)

- pele seca
- comichão
- queda ou enfraquecimento do cabelo (alopécia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição dos níveis sanguíneos de neutrófilos e leucócitos (tipos de glóbulos brancos que ajudam a combater as infecções)
- feridas na boca (estomatite)
- boca seca
- infecção à volta das unhas (paroníquia)
- erupção na pele seca ou com comichão (eczema)
- alterações na cor do cabelo
- alterações na textura do cabelo

Crianças

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- aumento dos níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético
- diarreia
- erupção na pele com uma área plana descolorada ou pápulas semelhantes a acne (dermatite acneiforme)
- dor nos músculos ou nos ossos
- dor de estômago (dor abdominal)
- sensação de enjoo (náuseas)
- má disposição (vómitos)
- diminuição na quantidade de sangue que o coração bombeia (diminuição da fração de ejeção)
- dor de cabeça
- erupção na pele
- infecção à volta das unhas (paroníquia)
- diminuição dos níveis sanguíneos de neutrófilos e leucócitos (tipos de glóbulos brancos que ajudam a combater as infecções)
- feridas na boca (estomatite)
- aumento dos níveis de enzimas no fígado, como apresentado nas análises ao sangue
- pele seca
- queda ou enfraquecimento do cabelo (alopécia)
- erupção na pele seca ou com comichão (eczema)
- comichão
- alterações na cor do cabelo
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia (fadiga)
- prisão de ventre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alterações na textura do cabelo
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ezmekly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ezmekly

A substância ativa é mirdametinib.

Ezmekly 1 mg cápsulas
Cada cápsula contém 1 mg de mirdametinib.

Ezmekly 2 mg cápsulas
Cada cápsula contém 2 mg de mirdametinib.

Os outros excipientes são

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468) (ver secção 2 “Ezmekly contém sódio”)
Estearato de magnésio (E572)

Invólucro da cápsula

Gelatina (E441)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Azul brilhante (E133)

Tinta de impressão contém

Hidróxido de potássio (E525)
Propilenoglicol (E1520)
Água purificada
Goma-laca (E904)
Dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Ezmekly e conteúdo da embalagem

Ezmekly 1 mg cápsulas
Cápsula constituída por um corpo e cabeça de cor verde-clara opaca com "MIR 1 mg" gravado em tinta branca na cabeça.

Ezmekly 2 mg cápsulas
Cápsula constituída por um corpo de cor branca opaca e uma cabeça azul-esverdeada opaca com 'MIR 2 mg' gravado em tinta branca na cabeça.

Ezmekly é embalado em frascos de plástico, fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças e selo por indução em folha de alumínio.

1 mg cápsulas são fornecidas numa embalagem contendo um frasco com 42 cápsulas.

2 mg cápsulas são fornecidas numa embalagem contendo um frasco com 42 ou 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Folheto informativo: Informação para o doente

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis mirdametinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você (ou o seu filho) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si (ou para o seu filho). Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ezmekly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você (ou o seu filho) tomar Ezmekly
3. Como tomar Ezmekly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ezmekly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ezmekly e para que é utilizado

Ezmekly contém a substância ativa mirdametinib, e é um inibidor da proteína quinase ativada pelo pelo mitogénio (MEK).

Ezmekly é utilizado no tratamento de neurofibromas plexiformes em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos com uma doença genética chamada neurofibromatose tipo 1 (NF1).

As pessoas com NF1 têm uma mutação (alteração) no gene que codifica a proteína neurofibromina. Esta mutação leva à perda dessa proteína, o que permite o crescimento de tumores nos nervos do corpo. Ezmekly atua bloqueando determinadas proteínas envolvidas no crescimento destas células tumorais, sendo expectável que reduza o seu tamanho.

Caso tenha dúvidas sobre a forma como Ezmekly atua ou por que razão lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de você (ou o seu filho) tomar Ezmekly

Não tome Ezmekly

se você (ou o seu filho) tem alergia a mirdametinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Ezmekly, ou se lhe ocorrer (ou ao seu filho) alguma das seguintes situações enquanto estiver a tomar Ezmekly. O seu médico pode decidir reduzir a dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente:

Problemas oculares

Ezmekly pode causar problemas oculares que podem levar à cegueira (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Um médico (oftalmologista) terá de verificar a sua visão (a visão do seu filho) antes e regularmente durante o tratamento. Informe imediatamente com o seu médico se sentir visão turva ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento.

Problemas de coração

Ezmekly pode diminuir a quantidade de sangue bombeado pelo seu coração (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Em estudos clínicos com Ezmekly na dose recomendada, isto não causou quaisquer sintomas, no entanto, pode fazê-lo sentir-se cansado. Informe o seu médico se se sentir cansado. O seu médico irá verificar o funcionamento do seu coração antes e durante o seu tratamento com Ezmekly.

Erupção na pele

As erupções na pele são muito frequentes com Ezmekly e podem também tornar-se graves. Informe o seu médico se tiver uma erupção na pele que pode ser irregular ou semelhante a acne (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). O seu médico pode fornecer orientações para gerir a erupção na pele, incluindo tratamento (por exemplo, um creme).

Gravidez

Ezmekly não é recomendado durante a gravidez. Informe imediatamente com o seu médico se você ou a sua parceira engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Ver secção “Gravidez, aleitamento e fertilidade” abaixo.

Crianças com menos de 2 anos de idade

Não dê Ezmekly a crianças com menos de 2 anos de idade. Não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ezmekly

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver (ou o seu filho) a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas enquanto estiver a tomar Ezmekly.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Ezmekly não é recomendado durante a gravidez. Pode provocar danos ao feto

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O médico pode pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Você ou a sua parceira não devem engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento. Se puder engravidar, deve usar contraceção eficaz. Ver “Contraceção - informação para mulheres e homens” abaixo.

Se você ou a sua parceira engravidar durante o tratamento, informe imediatamente com o seu médico.

Contraceção - informação para mulheres e homens

Se é uma mulher que pode engravidar, deve usar contraceção eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 6 meses após a última dose. Se é um homem cuja parceira pode engravidar, deve utilizar uma contraceção eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 3 meses após a última dose. Não se sabe se Ezmekly reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. Informe o seu médico se você ou a sua parceira estiverem a tomar um contraceptivo hormonal, pois o seu médico pode recomendar a utilização de uma segunda forma de contraceção (por exemplo, preservativos).

Amamentação

Desconhece-se se Ezmekly passa para o leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada. Não amamente se está a tomar Ezmekly e durante 1 semana após a última dose de Ezmekly.

Fertilidade (capacidade de ter filhos)

Ezmekly pode reduzir a fertilidade nos homens e nas mulheres. Deve falar com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquina

Ezmekly pode causar efeitos indesejáveis, incluindo fadiga (sensação de cansaço ou fraqueza) e visão turva (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”), que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza ou utilize máquinas se se sentir cansado ou se tiver problemas de visão (como visão turva)

Ezmekly contém sódio

Cada comprimido dispersível contém menos do que 23 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa), ou seja, que é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar Ezmekly

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

O seu médico irá determinar a dose correta para si (ou para o seu filho) com base na altura e peso. A dose máxima recomendada é 8 mg por dia (4 mg a cada 12 horas). O seu médico irá dizer-lhe quantos comprimidos de Ezmekly deve tomar.

Como tomar

- Tome Ezmekly por via oral duas vezes por dia, com cerca de 12 horas de intervalo. Deve tomar este medicamento todos os dias durante 21 dias, e depois parar de o tomar durante 7 dias. Cada período de 28 dias é chamado um ciclo de tratamento.
- Tome Ezmekly com ou sem alimentos.
- Pode continuar a tomar este medicamento em ciclos de tratamento até que a sua doença se agrave ou os efeitos indesejáveis se tornem inaceitáveis. Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode decidir reduzir a sua dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente: (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Os comprimidos dispersíveis podem ser:

- 1) Engolidos inteiros com água. Não divida os comprimidos.

OU

- 2) Dispersos em água. Siga estas instruções para dispersar o comprimido:
 - a) Para preparar e administrar o medicamento, pode usar um copo doseador (e uma seringa de 10 ml, se necessário), fornecido pelo seu médico ou farmacêutico.
 - b) Disperse o número prescrito de comprimidos dispersíveis numa pequena quantidade (cerca de 5-10 ml) de água num copo doseador.
 - c) Agite suavemente para que não fiquem grumos. Tenha cuidado para não entornar o medicamento. O medicamento ficará branco e turvo.
 - d) Administre o medicamento preparado por via oral. Em alternativa, o medicamento pode ser retirado do copo para uma seringa e administrado.
 - e) Depois de engolir a suspensão, poderá ainda ficar algum medicamento (resíduo) no copo ou na seringa que pode ser difícil de ver.
 - f) Lave o recipiente com uma pequena quantidade adicional (cerca de 5-10 ml) de água e administre.
 - g) Apenas deve usar água para dispersar o comprimido dispersível.

OU

3) Administrado por sonda de alimentação

- a) Fale sempre com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar a suspensão Ezmekly através da sonda de alimentação. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve mostrar-lhe como administrar a suspensão através da sonda de alimentação.
- b) A suspensão Ezmekly pode ser administrada através de uma sonda nasogástrica (NG) ou gástrica (G) de tamanho French 8 ou superior.
- c) Utilize apenas sondas feitas de cloreto de polivinil (PVC) ou de poliuretano (PUR).
- d) Poderá precisar de um adaptador ENFIT para ligar a seringa à sonda de alimentação.
- e) Siga as instruções acima para dispersar corretamente o comprimido.
- f) Depois de dispersar o comprimido em 5-10 ml de água, a suspensão oral deve ser retirada do copo doseador para uma seringa.
- g) Empurre lentamente a suspensão para a sonda de alimentação, segurando a seringa na posição horizontal.
- h) Use mais 5-10 ml de água para lavar o copo, retire para a seringa e empurre lentamente pela sonda de alimentação.
- i) Lavar a sonda de alimentação de acordo com as instruções do fabricante imediatamente antes e depois da administração da suspensão Ezmekly.

Se você (ou o seu filho) vomitar após tomar Ezmekly

Se vomitar em qualquer altura depois de tomar Ezmekly, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se você (ou o seu filho) tomar mais Ezmekly do que deveria

Se tomar mais Ezmekly do que deveria, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico.

Caso você (ou o seu filho) se tenha esquecido de tomar de tomar Ezmekly

Se se esquecer de tomar uma dose de Ezmekly, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se você (ou o seu filho) parar de tomar Ezmekly

Não pare de tomar Ezmekly a menos que tenha sido indicado pelo seu médico pois pode agravar a sua condição.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico pode suspender o tratamento com Ezmekly até que os seus sintomas melhorem e/ou pode reduzir a dose que recebe (ver secção 3 “Como tomar”).

Efeitos indesejáveis graves

Problemas oculares (frequentes; podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Ezmekly pode causar problemas oculares em adultos e crianças. Alguns destes problemas oculares podem levar a um bloqueio da veia que drena para o olho (oclusão de veia da retina) ou descolamento de diferentes camadas do olho (descolamento do epitélio pigmentar da retina). Informe imediatamente com o seu médico se sentir visão turva ou quaisquer outras alterações na visão durante o tratamento. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar este medicamento ou encaminhá-lo para um especialista, se desenvolver sintomas que incluam

- visão turva
- outras alterações na sua visão (como redução da visão, pontos coloridos na sua visão)

Fale com o seu médico imediatamente se sentir quaisquer dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis:

Adultos

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- erupção na pele com uma área plana descolorada ou pápulas semelhantes a acne (dermatite acneiforme)
- diarreia
- aumento dos níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético
- sensação de enjoo (náuseas)
- má disposição (vômitos)
- dor nos músculos ou nos ossos
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia (fadiga)
- dor de estômago (dor abdominal)
- prisão de ventre
- erupção na pele
- dor de cabeça
- aumento dos níveis de enzimas no fígado, como apresentado nas análises ao sangue
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)
- diminuição na quantidade de sangue que o coração bombeia (diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda)
- pele seca
- comichão
- queda ou enfraquecimento do cabelo (alopécia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição dos níveis sanguíneos de neutrófilos e leucócitos (tipos de glóbulos brancos que ajudam a combater as infeções)
- feridas na boca (estomatite)
- boca seca
- infeção à volta das unhas (paroníquia)
- erupção na pele seca ou com comichão (eczema)
- alterações na cor do cabelo
- alterações na textura do cabelo

Crianças

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- aumento dos níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético
- diarreia
- erupção na pele com uma área plana descolorada ou pápulas semelhantes a acne (dermatite acneiforme)
- dor nos músculos ou nos ossos
- dor de estômago (dor abdominal)
- sensação de enjoo (náuseas)
- má disposição (vômitos)
- diminuição na quantidade de sangue que o coração bombeia (diminuição da fração de ejeção)
- dor de cabeça
- erupção na pele

- infecção à volta das unhas (paroníquia)
- diminuição dos níveis sanguíneos de neutrófilos e leucócitos (tipos de glóbulos brancos que ajudam a combater as infeções)
- feridas na boca (estomatite)
- aumento dos níveis de enzimas no fígado, como apresentado nas análises ao sangue
- pele seca
- queda ou enfraquecimento do cabelo (alopécia)
- erupção na pele seca ou com comichão (eczema)
- comichão
- alterações na cor do cabelo
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia (fadiga)
- prisão de ventre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alterações na textura do cabelo
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ezmekly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Após dispersão do(s) comprimido(s) em água, a suspensão é estável até 6 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ezmekly

A substância ativa é mirdametinib.

Cada comprimido dispersível contém 1 mg de mirdametinib.

Os outros excipientes são:

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose sódica (E468) (ver secção 2 ‘Ezmekly contém sódio’)

Sucralose (E955)

Estearato de magnésio (E572)

Sabor a uva:

Líquido de glucose seco

Aroma natural
Amido de milho modificado (E1422)
Triacetina (E1518)

Qual o aspeto de Ezmekly e conteúdo da embalagem

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis
Comprimidos dispersíveis ovais brancos a esbranquiçados 6 × 9 mm) com a gravação “S” num dos lados.

Ezmekly é embalado em frascos de plástico, fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças e selo por indução em folha de alumínio
Os frascos contêm rolo de algodão.

Ezmekly 1 mg comprimidos dispersíveis é fornecido numa embalagem de cartão contendo um frasco de 42 ou 84 comprimidos dispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

ANEX IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação