PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly
Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg mirdametinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 3 (približne 16 mm × 6 mm) zložená zo svetlozeleného nepriehľadného tela a viečka s označením „MIR 1 mg" vytlačeným bielym atramentom na viečku.

Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 1 (približne 19 mm × 7 mm) zložená z bieleho nepriehľadného tela a modrozeleného nepriehľadného viečka s označením „MIR 2 mg" vytlačeným bielym atramentom na viečku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ezmekly ako monoterapia je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku od 2 rokov s neurofibromatózou typu 1 (NF1) na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Ezmekly má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádormi súvisiacimi s NF1.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Ezmekly je 2 mg/m^2 plochy povrchu tela (*body surface area,* BSA), dvakrát denne (približne každých 12 hodín) počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu. Maximálna dávka je 4 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 1).

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až < 6 rokov a pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly vcelku, je Ezmekly dostupný aj vo forme 1 mg dispergovateľnej tablety, ktorá sa môže rozpustiť vo vode. Odporúčaná dávka pre pacientov s BSA menej ako 0,40 m^2 nebola stanovená.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka na základe plochy povrchu tela

Plocha povrchu tela (BSA)	**Odporúčaná dávka**
0,40 – 0,69 m^2	1 mg dvakrát denne
0,70 – 1,04 m^2	2 mg dvakrát denne
1,05 – 1,49 m^2	3 mg dvakrát denne
≥ 1,50 m^2	4 mg dvakrát denne

Dĺžka trvania liečby
Liečba liekom Ezmekly má pokračovať až do progresie PN alebo do rozvoja neakceptovateľnej toxicity.

Vynechaná dávka
Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Ezmekly, ďalšia dávka sa nemá užiť. Pacient má pokračovať s nasledujúcou naplánovanou dávkou.

Vracanie
Ak sa po podaní Ezmekly vyskytne vracanie, ďalšia dávka sa nemá užiť. Pacient má pokračovať s nasledujúcou naplánovanou dávkou. Epizódy vracania sa majú riešiť podľa klinickej potreby vrátane použitia antiemetík.

Úpravy dávky
Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie a/alebo zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby liekom Ezmekly (pozri časti 4.4 a 4.8). Odporúčané zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 2. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, ktorí po jednom znížení dávky nedokážu liek Ezmekly tolerovať.

Tabuľka 2: Odporúčané zníženia dávky

Plocha povrchu tela (BSA)	**Zníženie dávky**	
	Ráno	**Večer**
0,40 – 0,69 m^2	1 mg jedenkrát denne	
0,70 – 1,04 m^2	2 mg	1 mg
1,05 – 1,49 m^2	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m^2	3 mg	3 mg

Manažment pacientov podľa nežiaducich reakcií spojených s týmto liekom je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Závažnosť nežiaducej reakcie[a]	**Odporúčaná úprava dávky pre Ezmekly**
Očná toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8)	
Stupeň ≤ 2	Pokračujte v liečbe. Zvážte oftalmologické vyšetrenia každé 2 až 4 týždne až do zlepšenia stavu.
Stupeň ≥ 3	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Ak dôjde k zotaveniu do ≤ 14 dní, obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2). Ak dôjde k zotaveniu po > 14 dňoch, zvážte ukončenie liečby.
Asymptomatické odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (*retinal pigment epithelium detachment*, RPED)	Pokračujte v liečbe. Oftalmologické vyšetrenie by sa malo vykonávať každé 3 týždne až do vymiznutia príznakov.
Symptomatické RPED	Prerušte liečbu až do vymiznutia príznakov. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
Retinálna venózna oklúzia (RVO)	Liečbu natrvalo ukončite.
Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) (pozri časti 4.4 a 4.8)	
Asymptomatické, absolútne zníženie LVEF o menej ako 20 % oproti východiskovej hodnote a vyššie ako dolná hranica normálneho rozmedzia	Pokračujte v liečbe.
Asymptomatické, absolútne zníženie LVEF o ≥ 10 % oproti východiskovej hodnote a nižšie ako dolná hranica normálneho rozmedzia	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
Akékoľvek absolútne zníženie LVEF o ≥ 20 % oproti východiskovej hodnote	Liečbu natrvalo ukončite.
Kožná toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8)	
1. alebo 2. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Pokračujte v liečbe.
Netolerovateľný 2. alebo 3. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
3. alebo 4. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	
Netolerovateľný 2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
4. stupeň	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2). Zvážte ukončenie liečby.

[a] Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzia 5.0

Osobitné populácie

Starší pacienti
U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa neodporúča žiadna úprava dávky. Klinické údaje o pacientoch vo veku 65 rokov a starších sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. Ezmekly nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL ≥ 15 až < 30 ml/min) alebo u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end stage renal disease,* ESRD), preto nie je možné poskytnúť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > ULN až 1,5 x ULN alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. Ezmekly nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, preto nie je možné poskytnúť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť lieku Ezmekly u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ezmekly je na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Kapsuly Ezmekly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať, lámať ani otvárať, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až < 6 rokov a pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly vcelku, je liek Ezmekly dostupný aj vo forme 1 mg dispergovateľnej tablety, ktorá sa môže rozpustiť vo vode. Spôsob podávania je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku pre dispergovateľné tablety Ezmekly.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očná toxicita

Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili akékoľvek nové poruchy videnia. V klinických štúdiách boli u dospelých pacientov liečených Ezmekly často hlásené RVO (retinálna venózna oklúzia) a RPED (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice) (pozri časť 4.8).
Komplexné oftalmologické vyšetrenie je nevyhnutné u detí, dospievajúcich a dospelých pred začiatkom liečby, v pravidelných intervaloch počas liečby a kedykoľvek, keď pacient nahlási nové alebo zhoršujúce sa poruchy videnia, ako napríklad rozmazané videnie. V prípade očných nežiaducich reakcií sa má liečba mirdametinibom prerušiť a následne sa má dávka znížiť alebo sa má liečba natrvalo ukončiť v závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie. Ak je diagnostikovaná RVO, liečba mirdametinibom sa má natrvalo ukončiť. Ak je diagnostikované symptomatické RPED, liečba mirdametinibom sa má prerušiť až do vymiznutia príznakov a po obnovení liečby sa má dávka znížiť. U pacientov s diagnostikovaným RPED bez zníženej zrakovej ostrosti možno v liečbe pokračovať, avšak oftalmologické vyšetrenie by sa malo vykonávať každé 3 týždne až do vymiznutia príznakov (pozri časť 4.2).

Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF)

V štúdii ReNeu sa asymptomatické zníženie LVEF o ≥ 10 % oproti východiskovému stavu vyskytlo u 16 % dospelých pacientov a 27 % pediatrických pacientov. Všetky prípady zníženia LVEF u dospelých alebo pediatrických pacientov v klinických štúdiách boli asymptomatické (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou ejekčnej frakcie ľavej komory v anamnéze alebo s východiskovou LVEF pod dolnou hranicou normálneho rozmedzia (*lower limit of normal*, LLN) pre danú inštitúciu neboli skúmaní. LVEF sa má pred začiatkom liečby vyhodnotiť pomocou echokardiogramu na stanovenie východiskovej hodnoty, následne počas prvého roka každé 3 mesiace a potom podľa klinickej potreby. Pred začiatkom liečby majú mať pacienti ejekčnú frakciu vyššiu ako je LLN pre danú inštitúciu.

Zníženú LVEF je možné manažovať prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Kožná toxicita

V štúdii ReNeu boli hlásené kožné nežiaduce reakcie vrátane vyrážky (akneiformnej dermatitídy a neakneiformných vyrážok), suchej kože, pruritu, ekzému a zmien vlasov (pozri časť 4.8).

Pacienti majú kontaktovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek kožné reakcie. Podporná starostlivosť, napr. používanie zvláčňujúcich krémov, sa má začať pri prvých prejavoch kožnej toxicity. Liečba mirdametinibom sa má prerušiť, dávka znížiť alebo liečba natrvalo ukončiť na základe závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2).

Riziko karcinogenity

Potenciálne riziko karcinogenity u ľudí pri klinickom rozsahu expozície nemožno vylúčiť (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien a mužov

Mirdametinib sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6). Pacientom oboch pohlaví (v reprodukčnom veku) je potrebné odporučiť používanie účinnej antikoncepcie.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Účinky iných liekov na farmakokinetiku mirdametinibu

Štúdie *in vitro* preukázali, že mirdametinib je metabolizovaný viacerými enzýmami uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (*carboxyl esterase*, CES). Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie hodnotiace vplyv silných induktorov a inhibítorov týchto enzýmov. Preto sa odporúča opatrnosť pri súbežnom užívaní mirdametinibu s liekmi, o ktorých je známe, že tieto enzýmy indukujú alebo inhibujú: probenecid, diklofenak (inhibítory UGT), rifampicín (induktor UGT) (pozri časť 5.2).

Účinky mirdametinibu na farmakokinetiku iných liekov

Hormonálna antikoncepcia
Účinok mirdametinibu na expozíciu systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív nebol hodnotený. Ženám užívajúcim systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu sa preto má odporučiť použitie dodatočnej bariérovej metódy (pozri časť 4.6).

Účinky liečiv znižujúcich množstvo žalúdočnej kyseliny na mirdametinib

Neočakáva sa, že kombinácia mirdametinibu s inhibítormi protónovej pumpy, antacidami alebo antagonistami H_2-receptorov bude klinicky významná, pretože mirdametinib nevykazuje disolúciu závislú od pH. Ezmekly sa môže bez obmedzení používať súbežne s liečivami modifikujúcimi pH žalúdka (t. j. antagonisty H_2-receptorov a inhibítory protónovej pumpy).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby sa počas užívania Ezmekly vyhli otehotneniu, pretože tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu. Pred začiatkom liečby sa odporúča ženám vo fertilnom veku urobiť si tehotenský test. Pacientom oboch pohlaví (v reprodukčnom veku) je potrebné odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a ešte 6 mesiacov u žien a 3 mesiace u mužov po poslednej dávke. Účinok mirdametinibu na expozíciu systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív nebol hodnotený, preto sa ženám užívajúcim tieto kontraceptíva odporúča pridať bariérovú metódu.

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití mirdametinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ezmekly sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ak pacientka alebo partnerka pacienta otehotnie počas liečby liekom Ezmekly, je potrebné ju oboznámiť s možnými rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mirdametinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť, preto sa má dojčenie počas liečby liekom Ezmekly prerušiť a nemá sa obnoviť skôr ako 1 týždeň po poslednej dávke.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat, Ezmekly môže poškodiť plodnosť u samcov aj samíc v reprodukčnom veku. Reverzibilita účinkov na samčie a samičie reprodukčné orgány u zvierat nie je známa (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve mirdametinibu na fertilitu ľudí. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ezmekly môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby mirdametinibom bola hlásená únava a rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, majú byť pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V súbore dospelých pacientov s NF1 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa akneiformná dermatitída (83 %), hnačka (55 %), nauzea (55 %), zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi (47 %), muskuloskeletálna bolesť (41 %), vracanie (37 %) a únava (36 %). Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu liečby u > 1 dospelého pacienta boli akneiformná dermatitída, hnačka, nauzea, vyrážka a vracanie. Boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce reakcie: bolesť brucha (3 %), muskuloskeletálna bolesť (1,3 %) a retinálna venózna oklúzia (1,3 %).

V pediatrickom súbore pacientov s NF1 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi (59 %), hnačka (53 %), akneiformná dermatitída (43 %), muskuloskeletálna bolesť (41 %), bolesť brucha (40 %), vracanie (40 %) a bolesť hlavy (36 %). Bola hlásená nasledovná závažná nežiaduca reakcia: muskuloskeletálna bolesť (1,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil mirdametinibu sa stanovil na základe hodnotenia kombinovanej populácie hodnotenia bezpečnosti so 75 dospelými a 58 pediatrickými pacientmi, ktorým sa podávala dávka 2 mg/m^2 dvakrát denne počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu. Tento súbor pacientov pozostával zo 114 pacientov (58 dospelých, 56 detí) v ReNeu (pivotný súbor dát) a 19 pacientov (17 dospelých, 2 deti) v NF-106.

V súbore dospelých (N = 75) bol medián celkovej dĺžky trvania liečby mirdametinibom 18,7 mesiacov (rozsah: 0,4 až 45,6 mesiacov).

V pediatrickom súbore (N = 58, vrátane 32 pacientov vo veku ≥ 2 až 11 rokov) bol medián celkovej dĺžky trvania liečby mirdametinibom 21,9 mesiacov (rozsah: 1,6 až 40,1 mesiacov).

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie identifikované v populácii hodnotenia bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA (*system organ class,* SOC). V rámci každej SOC sú preferované výrazy usporiadané podľa klesajúcej frekvencie výskytu a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté
(≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie hlásené v populácii hodnotenia bezpečnosti

MedDRA SOC	**MedDRA terminológia**	**Súbor dospelých (N=75)**		**Pediatrický súbor (N=58)**	
		Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**	**Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)**	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**
Infekcie a nákazy	Paronychia	Časté (3 %)	-	Veľmi časté (33 %)	-
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (16 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (36 %)	Časté (2 %)
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Časté (9 %)	-	Časté (7 %)	-
	Retinálna venózna oklúzia	Časté (3 %)	Časté (1 %)	-	-
	RPED (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice)	Časté (1 %)	-	-	-
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté (55 %)	-	Veľmi časté (53 %)	Časté (5 %)
	Nauzea	Veľmi časté (55 %)	-	Veľmi časté (29 %)	-
	Vracanie	Veľmi časté (37 %)	-	Veľmi časté (40 %)	-
	Bolesť brucha[a]	Veľmi časté (20 %)	Časté (4 %)	Veľmi časté (40 %)	Časté (3%)
	Zápcha	Veľmi časté (19 %)	-	Veľmi časté (10 %)	-
	Sucho v ústach	Časté (7 %)	-	-	-
	Stomatitída[b]	Časté (5 %)	-	Veľmi časté (19 %)	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akneiformná dermatitída	Veľmi časté (83 %)	Časté (7 %)	Veľmi časté (43 %)	Časté (2 %)
	Vyrážka[c]	Veľmi časté (17 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (33 %)	Časté (2 %)
	Suchá koža	Veľmi časté (13 %)	-	Veľmi časté (17 %)	-
	Alopécia	Veľmi časté (12 %)	-	Veľmi časté (14 %)	-
	Pruritus	Veľmi časté (13 %)	-	Veľmi časté (12 %)	-
	Ekzém	Časté (3 %)	-	Veľmi časté (14 %)	-
	Zmeny sfarbenia vlasov	Časté (1 %)	-	Veľmi časté (12 %)	-
	Zmeny štruktúry vlasov	Časté (1 %)	-	Časté (5 %)	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť[d]	Veľmi časté (41 %)	Časté (7 %)	Veľmi časté (41 %)	Časté (2 %)
Celkové poruchy a	Únava	Veľmi časté (36 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (12 %)	-

MedDRA SOC	MedDRA terminológia	Súbor dospelých (N=75)		Pediatrický súbor (N=58)	
		Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**	**Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)**	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**
reakcie v mieste podania	Periférny edém[e]	Veľmi časté (12 %)	-	Časté (5 %)	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi	Veľmi časté (47 %)	Časté (3 %)	Veľmi časté (59 %)	Časté (5 %)
	Zvýšená hladina AST	Veľmi časté (16 %)	-	Časté (9 %)	-
	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Veľmi časté (14 %)	-	Veľmi časté (24 %)	-
	Znížená ejekčná frakcia	Veľmi časté (12 %)	-	Veľmi časté (26 %)	Časté (2 %)
	Znížený počet neutrofilov	Časté (8 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (30 %)	Veľmi časté (11 %)
	Znížený počet leukocytov	Časté (7 %)	-	Veľmi časté (39 %)	-
	Zvýšená hladina ALT	Časté (7 %)	-	Veľmi časté (21 %)	-

[a] Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha.
[b] Stomatitída zahŕňa stomatitídu, ulceráciu v ústach, aftózny vred.
[c] Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, pustulóznu vyrážku, erytematóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, papulu, makulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku.
[d] Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť končatín, bolesť chrbta, muskuloskeletálnu bolesť hrudníka, bolesť krku, nekardiálnu bolesť hrudníka, artralgiu, bolesť kostí.
[e] Periférny edém zahŕňa periférny edém, periférny opuch.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Očná toxicita
V štúdii ReNeu sa retinálna venózna oklúzia (RVO) pozorovala u 3 % dospelých pacientov, vrátane RVO 3. stupňa u 1,7 % pacientov, ktorá viedla k ukončeniu liečby. Asymptomatické odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED) 1. stupňa sa vyskytlo u 1,7 % pacientov a bolo zvládnuté bez úpravy dávky. Rozmazané videnie sa hlásilo u 12 % dospelých pacientov. Medián času do prvého výskytu očnej toxicity u dospelých bol 147 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 267 dní. U týchto dospelých pacientov 38 % hlásilo vymiznutie očnej toxicity, zatiaľ čo 25 % hlásilo vymiznutie s následkami.

Rozmazané videnie bolo hlásené u 7 % pediatrických pacientov. Medián času do prvého výskytu rozmazaného videnia bol u pediatrických pacientov 161 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 29 dní. Všetci pediatrickí pacienti hlásili vymiznutie udalostí s rozmazaným videním (pozri časti 4.2 a 4.4).

Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF)
V štúdii ReNeu bolo asymptomatické zníženie LVEF hlásené u 16 % dospelých pacientov. Iba u jedného z týchto pacientov bolo hlásené LVEF < 50 %, čo viedlo k prerušeniu liečby, po ktorom nasledoval návrat k normálnym hodnotám. U ostatných dospelých pacientov so zníženou LVEF sa piatim pacientom prerušila dávka a jednému pacientovi bola dávka znížená. Medián času do prvého výskytu zníženej LVEF u dospelých bol 70 dní. Znížená LVEF sa upravila u 89 % dospelých pacientov.

V ReNeu štúdii bolo asymptomatické zníženie LVEF hlásené u 27 % pediatrických pacientov. U jedného z týchto pacientov bolo hlásené LVEF < 50 %, pričom hodnoty sa vrátili na normálne bez úpravy dávky. Jeden pacient mal zníženie LVEF 3. stupňa, ktoré ustúpilo bez úpravy dávky a u ďalšieho pacienta so zníženou LVEF 2. stupňa došlo k prerušeniu dávky. U zostávajúcich 12 pacientov boli prípady zníženej LVEF 2. stupňa a v reakcii na tieto udalosti nebola podniknutá žiadna úprava liečby. Medián času do prvého výskytu zníženej LVEF u pediatrických pacientov bol 132 dní. Znížená LVEF sa upravila u 67 % pediatrických pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kožná toxicita
V štúdii ReNeu sa akneiformná dermatitída a neakneiformná vyrážka vyskytla u 90 % dospelých pacientov. Akneiformná dermatitída 3. stupňa sa vyskytla u 9 % a iné vyrážky u 1,7 % dospelých pacientov. Vyrážky viedli k prerušeniu liečby u 10 % dospelých pacientov a k zníženiu dávky tiež u 10 %. Medián času do prvého výskytu vyrážky bol u dospelých pacientov 9 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 115 dní. U týchto dospelých pacientov 33 (64 %) hlásilo vymiznutie vyrážok, 3 (6 %) hlásili vymiznutie s následkami a 8 (15 %) hlásilo, že vyrážka ustupuje.

V štúdii ReNeu sa akneiformná dermatitída a neakneiformná vyrážka vyskytli u 70 % pediatrických pacientov. Akneiformná dermatitída 3. stupňa a neakneiformná vyrážka sa vyskytli zhodne u 1,8 % pacientov. Vyrážky viedli k prerušeniu liečby u 4 % pediatrických pacientov a k zníženiu dávky tiež u 4 %. Akneiformná dermatitída sa častejšie vyskytla u pacientov vo veku 12 až 17 rokov, zatiaľ čo iné vyrážky boli častejšie u pacientov vo veku 2 až 11 rokov. Medián času do prvého výskytu vyrážok u pediatrických pacientov bol 15 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 155 dní. U týchto pediatrických pacientov, 27 (69 %) hlásilo vymiznutie vyrážky a 3 (8 %) hlásili, že vyrážka ustupuje (pozri časti 4.2 a 4.4).

Muskuloskeletálna bolesť
V štúdii ReNeu hlásilo muskuloskeletálnu bolesť (vrátane muskuloskeletálnej bolesti, myalgie, bolesti končatín, bolesti chrbta, muskuloskeletálnej bolesti hrudníka, bolesti krku, nekardiálnej bolesti hrudníka, artralgie a bolesti kostí) 41 % dospelých a 41 % pediatrických pacientov. Súbežne podávané lieky používané na liečbu muskuloskeletálnej bolesti zahŕňali nesteroidné protizápalové lieky, neopioidné analgetiká a glukokortikoidy. Muskuloskeletálna bolesť sa má liečiť podľa klinickej potreby.

Zvýšená hladina AST a ALT v krvi
V štúdii ReNeu boli laboratórne posuny zvýšenej hladiny ALT pozorované u 9 % dospelých a 21 % pediatrických pacientov. Laboratórne posuny zvýšenej hladiny AST boli zaznamenané u 18 % dospelých a 9 % pediatrických pacientov. Všetky udalosti boli miernej až strednej závažnosti bez hlásených udalostí 3. stupňa. Zvýšené hladiny ALT a AST v krvi neviedli k žiadnemu prerušeniu liečby, zníženiu dávky alebo ukončeniu liečby. Zvýšené hladiny ALT a AST sa majú monitorovať a manažovať podľa klinickej potreby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné u pacientov starostlivo sledovať prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a podávať im podpornú liečbu, podľa potreby spolu s vhodným sledovaním. V liečbe predávkovania je dialýza neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK), ATC kód: L01EE05

Mechanizmus účinku

Mirdametinib je selektívny, nekompetitívny inhibítor mitogénom aktivovaných proteínkináz 1 a 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokuje aktivitu MEK a dráhu RAS-RAF-MEK. Inhibícia MEK preto blokuje proliferáciu a prežívanie nádorových buniek, v ktorých je aktivovaná dráha RAF-MEK-ERK.

Klinická účinnosť

Účinnosť mirdametinibu sa hodnotila v ReNeu, multicentrickej, otvorenej, jednoramennej štúdii fázy 2 u 114 pacientov vo veku ≥ 2 roky so symptomatickým neoperovateľným NF1-PN, ktorý zapríčiňoval významnú morbiditu. Neoperovateľný PN bol definovaný ako PN, ktorý nebolo možné úplne odstrániť chirurgickým zákrokom bez rizika značnej morbidity v dôsledku: zapuzdrenenia alebo tesnej blízkosti životne dôležitých štruktúr, invazívnosti alebo vysokej vaskularity PN. Pacienti dostávali Ezmekly v dávke 2 mg/m^2 perorálne dvakrát denne počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Ezmekly dostalo celkovo 58 dospelých pacientov. Medián veku bol 34,5 rokov (rozsah 18 až 69 rokov); 85 % bolo belochov, 64 % boli ženy a 3,4 % malo viac ako 65 rokov. Približne polovica pacientov (53 %) mala pri vstupe do štúdie progresiu PN, 48 % malo nádor v hlave a krku a 69 % podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok. Všetci pacienti mali významné morbidity. Najčastejšie hlásenými morbiditami boli bolesť (90 %), znetvorenie alebo závažná deformácia (52 %) a motorická dysfunkcia (40 %).

Ezmekly dostalo celkovo 56 pediatrických pacientov; 57 % bolo vo veku 2 až 11 rokov a 43 % bolo vo veku 12 až 17 rokov. Medián veku bol 10,0 rokov (rozsah 2 až 17 rokov); 66 % bolo belochov a 54 % boli dievčatá. Polovica účastníkov (50 %) mala nádor v hlave a krku, väčšina účastníkov mala pri vstupe do štúdie progresívny PN (63 %) a 36 % podstúpilo v minulosti chirurgický zákrok. Väčšina pacientov (96 %) mala významné morbidity. Najčastejšie hlásené morbidity boli bolesť (70 %), znetvorenie alebo závažná deformácia (50 %) a motorická dysfunkcia (27 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola potvrdená miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR), definovaná ako percento pacientov s úplnou odpoveďou (vymiznutie cieľového PN) alebo potvrdenou čiastočnou odpoveďou (≥ 20 % zníženie objemu PN potvrdené pri po sebe nasledujúcich hodnoteniach nádoru približne každé štyri cykly v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby). Stav odpovede nádoru bol hodnotený zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (*blinded independent central review*, BICR) približne každé štyri cykly pomocou magnetickej rezonancie (MRI) s volumetrickou analýzou. Miera objektívnej odpovede bola hodnotená podľa kritérií ReiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) na základe dvoch po sebe nasledujúcich hodnotení čiastočnej alebo úplnej odpovede podľa hodnotenia BICR v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo určiť dĺžku trvania odpovede u pacientov, ktorí dosiahli potvrdenú objektívnu odpoveď.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5. Medián času do nástupu odpovede bol 7,8 mesiacov (rozsah: 4,0 až 19,0 mesiacov) pre skupinu dospelých a 7,9 mesiacov (rozsah: 4,1 až 18,8 mesiacov) pre pediatrickú skupinu. Medián dĺžky trvania odpovede nebol v žiadnej zo skupín dosiahnutý.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v ReNeu

	Dospelí (N = 58)	**Pediatrická populácia (N = 56)**
Potvrdená miera objektívnej odpovede podľa REiNS hodnotená BICR[a, b] n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % CI[c]	(29, 55)	(38, 65)
Potvrdená úplná odpoveď, n (%)	0	0
Potvrdená čiastočná odpoveď, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Dĺžka trvania odpovede		
DoR ≥ 12 mesiacov[d]	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 mesiacov[d]	12 (50 %)	14 (48 %)

Skratky: CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti; BICR (*blinded independent central review*) = zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie; REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) = hodnotenie odpovede u neurofibromatózy a schwannomatózy; DoR (*duration of response*) = dĺžka trvania odpovede

[a] Potvrdená objektívna odpoveď bola definovaná ako dve po sebe nasledujúce hodnotenia čiastočnej alebo úplnej odpovede posúdené BICR v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby.

[b] Pacienti, ktorí nemali žiadne MRI vyšetrenie po začiatku liečby alebo nemali potvrdenú objektívnu odpoveď, boli zaradení medzi nereagujúcich.

[c] Získané pomocou Clopper-Pearsonovej metódy.

[d] Dĺžka trvania odpovede (uzávierka zberu dát, jún 2024) bola vyhodnotená pomocou Kaplan-Meierovej metódy.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mirdametinibu bola študovaná u zdravých osôb, pacientov s NF1-PN a pacientov s pokročilým nádorovým ochorením.

Absorpcia

Po viacnásobnom perorálnom podaní dávky 2 mg/m² dvakrát denne bol geometrický priemer [geometrické % koeficientu variability (*coefficient of variation*, CV)] C_{max} a AUC_{last} u dospelých účastníkov s NF1-PN 188 (52 %) ng/ml a 431 (43 %) ng × h/ml, v uvedenom poradí. Po perorálnom podaní dosahoval mirdametinib maximálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave (T_{max}) približne jednu hodinu po podaní dávky.

Vplyv jedla
U zdravých dospelých osôb viedlo podanie jednorazovej dávky 20 mg mirdametinibu spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií k zníženiu C_{max} o 43 %, pričom hodnota plochy pod krivkou závislosti koncentrácie-času (*area under the concentration-time curve*, AUC) sa významne nezmenila (AUCinf sa znížila o 7 %). Čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) bol predĺžený o približne 3 hodiny. Vplyv na C_{max} sa nepovažuje za klinicky významný vzhľadom na absenciu vplyvu na celkovú expozíciu.

Distribúcia

Po jednorazovej perorálnej dávke 4 mg [^{14}C] mirdametinibu u zdravých osôb bol priemerný zdanlivý distribučný objem mirdametinibu 255 l. Väzba na ľudské plazmatické proteíny je > 99 %. Mirdametinib sa viaže prevažne na ľudský sérový albumín (> 99 %). Väzba na α1-kyslý glykoproteín (AAG) sa pohybovala od 17,2 % do 54,3 %. Pomer krvi k plazme pre mirdametinib je 0,61.

Biotransformácia

Mirdametinib sa vo veľkej miere metabolizuje glukuronidáciou, hydrolýzou a oxidáciou prostredníctvom enzýmov uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (CES), čo vedie k vzniku M22 (sekundárny O-glukuronidový metabolit) a M15 (metabolit kyseliny karboxylovej), v uvedenom poradí. Menej ako 10 % sa vylučuje v nezmenej forme.

Interakcie

Účinok mirdametinibu na enzýmy CYP450
In vitro, mirdametinib, M15 a M22 nie sú inhibítormi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Mirdametinib a M22 neinhibujú CYP2C8 ani CYP2C9. M15 je *in vitro* inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál inhibície nízky. *In vitro*, mirdametinib nie je induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdametinib je induktorom CYP3A4 *in vitro*, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál na indukciu CYP3A4 nízky.

Účinok mirdametinibu na UDP-glukuronozyltransferázy (UGT)
In vitro, mirdametinib nie je inhibítorom izoforiem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani UGT2B15 pri klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro*, M15 nie je inhibítorom izoforiem UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ani UGT2B17. M15 je *in vitro* inhibítorom UGT1A1, UGT1A9 a UGT2B7, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál inhibície nízky.

Účinok mirdametinibu na transportné proteíny
In vitro, mirdametinib a M15 neinhibujú transportéry BCRP (proteín podmieňujúci rezistenciu voči rakovine prsníka, *breast cancer resistance protein*), P-gp (P-glykoproteín), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K.

In vitro, M22 neinhibuje transportéry P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K. Na základe *in vitro* štúdií, M22 inhibuje BCRP, OATP1B1 a OATP2B1, avšak klinický význam týchto účinkov nie je možné stanoviť z dôvodu neistôt týkajúcich sa maximálnych plazmatických koncentrácií M22 a jeho väzby na proteíny.

Na základe štúdií *in vitro*, mirdametinib je substrátom transportérov BCRP a P-gp a M15 je substrátom BCRP, ale je nepravdepodobné, že by to malo klinický význam.

Eliminácia

U zdravých dospelých osôb sa po jednorazovej dávke 4 mg rádioaktívne značeného mirdametinibu vylúčilo 68 % dávky močom (0,7 % v nezmenej podobe), zatiaľ čo 27 % sa vylúčilo stolicou (8,7 % v nezmenenej podobe v moči a stolici). Priemerný terminálny polčas je 28 hodín. Zdanlivý systémový klírens (CL/F) je 6,34 l/h.

Linearita

Expozície mirdametinibu, merané pomocou C_{max} a AUC_{tau}, sa vo všeobecnosti zvyšovali úmerne dávke od 1 mg QD/BID do 30 mg BID. Lineárny vzťah medzi dávkou a expozíciou bol overený populačnými farmakokinetickými analýzami v rozsahu dávok 1 mg až 20 mg mirdametinibu podávaného BID. Priemerný pomer akumulácie sa pri dávkach od 1 do 30 mg pohyboval v rozmedzí od 1,1 do 1,9.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa u pacientov s NF1-PN dosiahnu v priemere približne 6 dní po opakovanom podaní.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek (2 až 86 rokov), pohlavie a rasa (72 % bielych, 11 % černochov alebo Afroameričanov a 12 % Ázijcov) významne neovplyvňujú farmakokinetiku mirdametinibu.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD).

Na klinických štúdiách s mirdametinibom sa zúčastnili pacienti s klírensom kreatinínu naznačujúcim miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek (odhadovaná na základe klírensu kreatinínu) nemá vplyv na expozíciu mirdametinibu.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie. Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene naznačujú, že nemá významný vplyv na expozíciu.

Pediatrická populácia
Farmakokinetický profil u detí je podobný ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita/Karcinogenicita

Mirdametinib nebol genotoxický v bakteriálnom teste reverznej mutácie (Ames) ani v *in vitro* teste chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov, ale bol nejednoznačný v *in vivo* štúdiách mikrojadierok a chromozomálnych aberácií u potkanov. Riziko genotoxicity u ľudí nemožno pri klinickom rozsahu expozície vylúčiť.

Mirdametinib nebol karcinogénny u transgénnych myší pri dávke 5 mg/kg/deň (3-násobok expozície u ľudí). Keďže riziko genotoxicity u ľudí pri klinickej expozícii nemožno vylúčiť a 2-ročná štúdia karcinogenity na potkanoch bola vykonaná pri expozíciách nižších ako klinická expozícia, riziko karcinogenity nemožno vylúčiť.

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity, po perorálnom podaní opakovaných dávok, vykonaných na potkanoch a psoch po dobu až 3 mesiacov boli primárne toxicity spôsobené inhibíciou MEK v koži a GI trakte pri dávkach nižších ako je expozícia u ľudí. V 3-mesačnej štúdii s mirdametinibom u potkanov, pri dávkach približne ekvivalentných expozícii u ľudí, sa u potkanov prejavila dysplázia femorálnej epifýzovej rastovej platničky, metafýzová hypocelularita kostnej drene dlhých kostí a metafýzové zhrubnutie kostných trámcov dlhých kostí. Samce potkanov boli na tieto účinky citlivejšie. Tieto účinky na kosti neboli pozorované u iných druhov (psy, opice alebo myši). Reverzibilita dysplázie epifýzovej rastovej platničky nebola hodnotená. U potkanov sa v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní pri dávkach nižších ako je expozícia u ľudí pozorovala systémová mineralizácia a očné nálezy (zákal rohovky a atrofia alebo stenšenie epitelu rohovky).
Pri expozíciách podobných klinickej expozícii bolo pozorované zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (potkany) a hepatocelulárna nekróza (potkany, myši a psy). V 2-týždňovej štúdii na opiciach cynomolgus sa pri expozíciách > 2,5-násobku expozície u ľudí pozorovala toxicita žlčníka.

Účinky na CNS boli pozorované u psov v 3-mesačnej štúdii pri expozíciách približne 1,5-násobku expozície u ľudí; tieto účinky u psov, vrátane poruchy rovnováhy a chvenia, boli reverzibilné a nemali mikroskopický korelát.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdii fertility samcov a samíc potkanov mirdametinib v dávke do 1,0 mg/kg/deň (približne ekvivalentná expozícii u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC) neovplyvnil párenie ani fertilitu u oboch pohlaví. V 3-mesačnej toxikologickej štúdii na potkanoch po opakovanom podávaní spôsobil mirdametinib zníženie hmotnosti vaječníkov a zvýšený výskyt folikulárnych cýst spojený so znížením počtu žltých teliesok, pri dávkach ≥ 0,3 mg/kg/deň (0,5-násobok expozície u ľudí), ako aj hypocelularitu semenníkov a zníženie hmotnosti nadsemenníkov pri dávke 1 mg/kg/deň (2,1-násobok expozície u ľudí).

V predbežných štúdiách embryo-fetálnej vývojovej toxicity na gravidných potkanoch a králikoch vyvolalo perorálne podávanie mirdametinibu pri expozíciách nižších ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke postimplantačné straty (skoré a neskoré resorpcie) a zníženie telesnej hmotnosti plodov. V predbežnej štúdii na potkanoch pri dávkach 3,6-násobne vyšších ako odporúčaná dávka u ľudí sa u jedného plodu vyskytli malformácie končatín. Definitívne štúdie embryo-fetálneho vývoja a pre- a postnatálneho vývoja s mirdametinibom sa neuskutočnili.

Fototoxicita

Mirdametinib bol v *in vitro* teste fototoxicity na myších fibroblastoch pri podstatne vyšších koncentráciách, ako sú klinické expozície nejednoznačný, a nebol zadržiavaný v koži alebo očiach potkanov, čo naznačuje, že u pacientov užívajúcich mirdametinib je riziko fototoxicity nízke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E572)

Obal kapsuly

želatína (E441)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá FCF (E133)

Potlačová farba

hydroxid draselný (E525)
propylénglykol (E1520)
voda, čistená
šelak (E904)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tesnením z hliníkovej fólie.

1 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 42 kapsulami.
2 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 42 alebo 84 kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta

Oválne, biele až takmer biele dispergovateľné tablety (približne 6 mm × 9 mm) s vyrazeným „S" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ezmekly ako monoterapia je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku od 2 rokov s neurofibromatózou typu 1 (NF1) na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Ezmekly má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádormi súvisiacimi s NF1.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Ezmekly je 2 mg/m^2 plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA), dvakrát denne (približne každých 12 hodín) počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu. Maximálna dávka je 4 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 1).

Ezmekly je dostupný aj vo forme tvrdých kapsúl. U pacientov vo veku 2 až < 6 rokov a u dospelých, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly vcelku, sa odporúča použiť dispergovateľné tablety. Odporúčaná dávka pre pacientov s BSA menej ako 0,40 m^2 nebola stanovená.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka na základe plochy povrchu tela

Plocha povrchu tela (BSA)	**Odporúčaná dávka**
0,40 – 0,69 m^2	1 mg dvakrát denne
0,70 – 1,04 m^2	2 mg dvakrát denne
1,05 – 1,49 m^2	3 mg dvakrát denne
≥ 1,50 m^2	4 mg dvakrát denne

Dĺžka trvania liečby
Liečba liekom Ezmekly má pokračovať až do progresie PN alebo do rozvoja neakceptovateľnej toxicity.

Vynechaná dávka
Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Ezmekly, ďalšia dávka sa nemá užiť. Pacient má pokračovať s nasledujúcou naplánovanou dávkou.

Vracanie
Ak sa po podaní Ezmekly vyskytne vracanie, ďalšia dávka sa nemá užiť. Pacient má pokračovať s nasledujúcou naplánovanou dávkou. Epizódy vracania sa majú riešiť podľa klinickej potreby vrátane použitia antiemetík.

Úpravy dávky
Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie a/alebo zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby liekom Ezmekly (pozri časti 4.4 a 4.8). Odporúčané zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 2. Liečba sa má natrvalo ukončiť u pacientov, ktorí po jednom znížení dávky nedokážu liek Ezmekly tolerovať.

Tabuľka 2: Odporúčané zníženia dávky

Plocha povrchu tela (BSA)	**Zníženie dávky**	
	Ráno	**Večer**
0,40 – 0,69 m^2	1 mg jedenkrát denne	
0.70 – 1,04 m^2	2 mg	1 mg
1,05 – 1,49 m^2	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m^2	3 mg	3 mg

Manažment pacientov podľa nežiaducich reakcií spojených s týmto liekom je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčané úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Závažnosť nežiaducej reakcie[a]	**Odporúčaná úprava dávky pre Ezmekly**
Očná toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8)	
Stupeň ≤ 2	Pokračujte v liečbe. Zvážte oftalmologické vyšetrenia každé 2 až 4 týždne až do zlepšenia stavu.
Stupeň ≥ 3	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Ak dôjde k zotaveniu do ≤ 14 dní, obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2). Ak dôjde k zotaveniu po > 14 dňoch, zvážte ukončenie liečby.
Asymptomatické odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (*retinal pigment epithelium detachment,* RPED)	Pokračujte v liečbe. Oftalmologické vyšetrenie by sa malo vykonávať každé 3 týždne až do vymiznutia príznakov.
Symptomatické RPED	Prerušte liečbu až do vymiznutia príznakov. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
Retinálna venózna oklúzia (RVO)	Liečbu natrvalo ukončite.
Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) (pozri časti 4.4 a 4.8)	
Asymptomatické, absolútne zníženie LVEF o menej ako 20 % oproti východiskovej hodnote a vyššie ako dolná hranica normálneho rozmedzia	Pokračujte v liečbe.
Asymptomatické, absolútne zníženie LVEF o ≥ 10 % oproti východiskovej hodnote a nižšie ako dolná hranica normálneho rozmedzia	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).

Závažnosť nežiaducej reakcie[a]	**Odporúčaná úprava dávky pre Ezmekly**
Akékoľvek absolútne zníženie LVEF o ≥ 20 % oproti východiskovej hodnote	Liečbu natrvalo ukončite.
Kožná toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8)	
1. alebo 2. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Pokračujte v liečbe.
Netolerovateľný 2. alebo 3. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
3. alebo 4. stupeň akneiformnej dermatitídy alebo neakneiformnej vyrážky	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	
Netolerovateľný 2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2).
4. stupeň	Prerušte liečbu až do zlepšenia stavu. Obnovte liečbu so zníženou dávkou (pozri tabuľku 2). Zvážte ukončenie liečby.

[a] Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzia 5.0

Osobitné populácie

Starší pacienti
U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa neodporúča žiadna úprava dávky. Klinické údaje o pacientoch vo veku 65 rokov a starších sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. Ezmekly nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL ≥ 15 až < 30 ml/min) alebo u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end stage renal disease,* ESRD), preto nie je možné poskytnúť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > ULN až 1,5 x ULN alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. Ezmekly nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, preto nie je možné poskytnúť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť lieku Ezmekly u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ezmekly je na perorálne použitie.

Dispergovateľné tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Dispergovateľné tablety Ezmekly sa môžu prehltnúť vcelku, alebo ak nie je možné podať celú dispergovateľnú tabletu, môžu sa dispergovateľné tablety pred perorálnym podaním rozpustiť vo vode pomocou dávkovacieho pohára. Perorálna suspenzia Ezmekly sa môže podávať aj cez enterálnu výživovú sondu. Pre pokyny na prípravu a podávanie perorálnej suspenzie pozri časť 6.6.

Ezmekly je dostupný aj vo forme kapsúl. U pacientov vo veku 2 až < 6 rokov a u dospelých, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly sa odporúča používať dispergovateľné tablety.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očná toxicita

Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili akékoľvek nové poruchy videnia. V klinických štúdiách boli u dospelých pacientov liečených Ezmekly často hlásené RVO (retinálna venózna oklúzia) a RPED (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice) (pozri časť 4.8).

Komplexné oftalmologické vyšetrenie je nevyhnutné u detí, dospievajúcich a dospelých pred začiatkom liečby, v pravidelných intervaloch počas liečby a kedykoľvek, keď pacient nahlási nové alebo zhoršujúce sa poruchy videnia, ako napríklad rozmazané videnie. V prípade očných nežiaducich reakcií sa má liečba mirdametinibom prerušiť a následne sa má dávka znížiť alebo sa má liečba natrvalo ukončiť v závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie. Ak je diagnostikovaná RVO, liečba mirdametinibom sa má natrvalo ukončiť. Ak je diagnostikované symptomatické RPED, liečba mirdametinibom sa má prerušiť až do vymiznutia príznakov a po obnovení liečby sa má dávka znížiť. U pacientov s diagnostikovaným RPED bez zníženej zrakovej ostrosti možno v liečbe pokračovať, avšak oftalmologické vyšetrenie by sa malo vykonávať každé 3 týždne až do vymiznutia príznakov (pozri časť 4.2).

Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF)

V štúdii ReNeu sa asymptomatické zníženie LVEF o ≥ 10 % oproti východiskovému stavu vyskytlo u 16 % dospelých pacientov a 27 % pediatrických pacientov. Všetky prípady zníženia LVEF u dospelých alebo pediatrických pacientov v klinických štúdiách boli asymptomatické (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou ejekčnej frakcie ľavej komory v anamnéze alebo s východiskovou LVEF pod dolnou hranicou normálneho rozmedzia (*lower limit of normal*, LLN) pre danú inštitúciu neboli skúmaní. LVEF sa má pred začiatkom liečby vyhodnotiť pomocou echokardiogramu na stanovenie východiskovej hodnoty, následne počas prvého roka každé 3 mesiace a potom podľa klinickej potreby. Pred začiatkom liečby majú mať pacienti ejekčnú frakciu vyššiu ako je LLN pre danú inštitúciu.

Zníženú LVEF je možné manažovať prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Kožná toxicita

V štúdii ReNeu boli hlásené kožné nežiaduce reakcie vrátane vyrážky (akneiformnej dermatitídy a neakneiformných vyrážok), suchej kože, pruritu, ekzému a zmien vlasov (pozri časť 4.8).

Pacienti majú kontaktovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek kožné reakcie. Podporná starostlivosť, napr. používanie zvláčňujúcich krémov, sa má začať pri prvých prejavoch kožnej toxicity. Liečba mirdametinibom sa má prerušiť, dávka znížiť alebo liečba natrvalo ukončiť na základe závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2).
Riziko karcinogenity

Potenciálne riziko karcinogenity u ľudí pri klinickom rozsahu expozície nemožno vylúčiť (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien a mužov

Mirdametinib sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6). Pacientom oboch pohlaví (v reprodukčnom veku) je potrebné odporučiť používanie účinnej antikoncepcie.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dispergovateľná tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Účinky iných liekov na farmakokinetiku mirdametinibu

Štúdie *in vitro* preukázali, že mirdametinib je metabolizovaný viacerými enzýmami uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (*carboxyl esterase,* CES). Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie hodnotiace vplyv silných induktorov a inhibítorov týchto enzýmov. Preto sa odporúča opatrnosť pri súbežnom užívaní mirdametinibu s liekmi, o ktorých je známe, že tieto enzýmy indukujú alebo inhibujú: probenecid, diklofenak (inhibítory UGT), rifampicín (induktor UGT) (pozri časť 5.2).

Účinky mirdametinibu na farmakokinetiku iných liekov

Hormonálna antikoncepcia
Účinok mirdametinibu na expozíciu systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív nebol hodnotený. Ženám užívajúcim systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu sa preto má odporučiť použitie dodatočnej bariérovej metódy (pozri časť 4.6).

Účinky liečiv znižujúcich množstvo žalúdočnej kyseliny na mirdametinib

Neočakáva sa, že kombinácia mirdametinibu s inhibítormi protónovej pumpy, antacidami alebo antagonistami H_2-receptorov bude klinicky významná, pretože mirdametinib nevykazuje disolúciu závislú od pH. Ezmekly sa môže bez obmedzení používať súbežne s liečivami modifikujúcimi pH žalúdka (t. j. antagonisty H_2-receptorov a inhibítory protónovej pumpy).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby sa počas užívania Ezmekly vyhli otehotneniu, pretože tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu. Pred začiatkom liečby sa odporúča ženám vo fertilnom veku urobiť si tehotenský test. Pacientom oboch pohlaví (v reprodukčnom veku) je potrebné odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a ešte 6 mesiacov u žien a 3 mesiace u mužov po poslednej dávke. Účinok mirdametinibu na expozíciu systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív nebol hodnotený, preto sa ženám užívajúcim tieto kontraceptíva odporúča pridať bariérovú metódu.

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití mirdametinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ezmekly sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ak pacientka alebo partnerka pacienta otehotnie počas liečby liekom Ezmekly, je potrebné ju oboznámiť s možnými rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mirdametinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť, preto sa má dojčenie počas liečby liekom Ezmekly prerušiť a nemá sa obnoviť skôr ako 1 týždeň po poslednej dávke.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat, Ezmekly môže poškodiť plodnosť u samcov aj samíc v reprodukčnom veku. Reverzibilita účinkov na samčie a samičie reprodukčné orgány u zvierat nie je známa (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve mirdametinibu na fertilitu ľudí. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ezmekly môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby mirdametinibom bola hlásená únava a rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, majú byť pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V súbore dospelých pacientov s NF1 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa akneiformná dermatitída (83 %), hnačka (55 %), nauzea (55 %), zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi (47 %), muskuloskeletálna bolesť (41 %), vracanie (37 %) a únava (36 %). Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu liečby u > 1 dospelého pacienta boli akneiformná dermatitída, hnačka, nauzea, vyrážka a vracanie. Boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce reakcie: bolesť brucha (3 %), muskuloskeletálna bolesť (1,3 %) a retinálna venózna oklúzia (1,3 %).

V pediatrickom súbore pacientov s NF1 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi (59 %), hnačka (53 %), akneiformná dermatitída (43 %), muskuloskeletálna bolesť (41 %), bolesť brucha (40 %), vracanie (40 %) a bolesť hlavy (36 %). Bola hlásená nasledovná závažná nežiaduca reakcia: muskuloskeletálna bolesť (1,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil mirdametinibu sa stanovil na základe hodnotenia kombinovanej populácie hodnotenia bezpečnosti so 75 dospelými a 58 pediatrickými pacientmi, ktorým sa podávala dávka 2 mg/m^2 dvakrát denne počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu. Tento súbor pacientov pozostával zo 114 pacientov (58 dospelých, 56 detí) v ReNeu (pivotný súbor dát) a 19 pacientov (17 dospelých, 2 deti) v NF-106.

V súbore dospelých (N = 75) bol medián celkovej dĺžky trvania liečby mirdametinibom 18,7 mesiacov (rozsah: 0,4 až 45,6 mesiacov).

V pediatrickom súbore (N = 58, vrátane 32 pacientov vo veku ≥ 2 až 11 rokov) bol medián celkovej dĺžky trvania liečby mirdametinibom 21,9 mesiacov (rozsah: 1,6 až 40,1 mesiacov).

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie identifikované v populácii hodnotenia bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA (*system organ class*, SOC). V rámci každej SOC sú preferované výrazy usporiadané podľa klesajúcej frekvencie výskytu a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté
(≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie hlásené v populácii hodnotenia bezpečnosti

MedDRA SOC	**MedDRA terminológia**	**Súbor dospelých (N=75)**		**Pediatrický súbor (N=58)**	
		Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**	**Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)**	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**
Infekcie a nákazy	Paronychia	Časté (3 %)	-	Veľmi časté (33 %)	-
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (16 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (36 %)	Časté (2 %)
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Časté (9 %)	-	Časté (7 %)	-
	Retinálna venózna oklúzia	Časté (3 %)	Časté (1 %)	-	-
	RPED (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice)	Časté (1 %)	-	-	-
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté (55 %)	-	Veľmi časté (53 %)	Časté (5 %)
	Nauzea	Veľmi časté (55 %)	-	Veľmi časté (29 %)	-
	Vracanie	Veľmi časté (37 %)	-	Veľmi časté (40 %)	-
	Bolesť brucha[a]	Veľmi časté (20 %)	Časté (4 %)	Veľmi časté (40 %)	Časté (3%)
	Zápcha	Veľmi časté (19 %)	-	Veľmi časté (10 %)	-
	Sucho v ústach	Časté (7 %)	-	-	-
	Stomatitída[b]	Časté (5 %)	-	Veľmi časté (19 %)	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akneiformná dermatitída	Veľmi časté (83 %)	Časté (7 %)	Veľmi časté (43 %)	Časté (2 %)
	Vyrážka[c]	Veľmi časté (17 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (33 %)	Časté (2 %)
	Suchá koža	Veľmi časté (13 %)	-	Veľmi časté (17 %)	-
	Alopécia	Veľmi časté (12 %)	-	Veľmi časté (14 %)	-
	Pruritus	Veľmi časté (13 %)	-	Veľmi časté (12 %)	-
	Ekzém	Časté (3 %)	-	Veľmi časté (14 %)	-
	Zmeny sfarbenia vlasov	Časté (1 %)	-	Veľmi časté (12 %)	-
	Zmeny štruktúry vlasov	Časté (1 %)	-	Časté (5 %)	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť [d]	Veľmi časté (41 %)	Časté (7 %)	Veľmi časté (41 %)	Časté (2 %)

MedDRA SOC	MedDRA terminológia	Súbor dospelých (N=75)		Pediatrický súbor (N=58)	
		Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**	**Celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)**	**Frekvencia 3. a vyššieho stupňa CTCAE**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté (36 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (12 %)	-
	Periférny edém[e]	Veľmi časté (12 %)	-	Časté (5 %)	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatín-fosfokinázy v krvi	Veľmi časté (47 %)	Časté (3 %)	Veľmi časté (59 %)	Časté (5 %)
	Zvýšená hladina AST	Veľmi časté (16 %)	-	Časté (9 %)	-
	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Veľmi časté (14 %)	-	Veľmi časté (24 %)	-
	Znížená ejekčná frakcia	Veľmi časté (12 %)	-	Veľmi časté (26 %)	Časté (2 %)
	Znížený počet neutrofilov	Časté (8 %)	Časté (1 %)	Veľmi časté (30 %)	Veľmi časté (11 %)
	Znížený počet leukocytov	Časté (7 %)	-	Veľmi časté (39 %)	-
	Zvýšená hladina ALT	Časté (7 %)	-	Veľmi časté (21 %)	-

[a] Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť v hornej časti brucha.
[b] Stomatitída zahŕňa stomatitídu, ulceráciu v ústach, aftózny vred.
[c] Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, pustulóznu vyrážku, erytematóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, papulu, makulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku.
[d] Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť končatín, bolesť chrbta, muskuloskeletálnu bolesť hrudníka, bolesť krku, nekardiálnu bolesť hrudníka, artralgiu, bolesť kostí.
[e] Periférny edém zahŕňa periférny edém, periférny opuch.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Očná toxicita
V štúdii ReNeu sa retinálna venózna oklúzia (RVO) pozorovala u 3 % dospelých pacientov, vrátane RVO 3. stupňa u 1,7 % pacientov, ktorá viedla k ukončeniu liečby. Asymptomatické odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED) 1. stupňa sa vyskytlo u 1,7 % pacientov a bolo zvládnuté bez úpravy dávky. Rozmazané videnie sa hlásilo u 12 % dospelých pacientov. Medián času do prvého výskytu očnej toxicity u dospelých bol 147 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 267 dní. U týchto dospelých pacientov 38 % hlásilo vymiznutie očnej toxicity, zatiaľ čo 25 % hlásilo vymiznutie s následkami.

Rozmazané videnie bolo hlásené u 7 % pediatrických pacientov. Medián času do prvého výskytu rozmazaného videnia bol u pediatrických pacientov 161 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 29 dní. Všetci pediatrickí pacienti hlásili vymiznutie udalostí s rozmazaným videním (pozri časti 4.2 a 4.4).

Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF)
V štúdii ReNeu bolo asymptomatické zníženie LVEF hlásené u 16 % dospelých pacientov. Iba u jedného z týchto pacientov bolo hlásené LVEF < 50 %, čo viedlo k prerušeniu liečby, po ktorom nasledoval návrat k normálnym hodnotám. U ostatných dospelých pacientov so zníženou LVEF sa piatim pacientom prerušila dávka a jednému pacientovi bola dávka znížená. Medián času do prvého výskytu zníženej LVEF u dospelých bol 70 dní. Znížená LVEF sa upravila u 89 % dospelých pacientov.

V ReNeu štúdii bolo asymptomatické zníženie LVEF hlásené u 27 % pediatrických pacientov. U jedného z týchto pacientov bolo hlásené LVEF < 50 %, pričom hodnoty sa vrátili na normálne bez úpravy dávky. Jeden pacient mal zníženie LVEF 3. stupňa, ktoré ustúpilo bez úpravy dávky a u ďalšieho pacienta so zníženou LVEF 2. stupňa došlo k prerušeniu dávky. U zostávajúcich 12 pacientov boli prípady zníženej LVEF 2. stupňa a v reakcii na tieto udalosti nebola podniknutá žiadna úprava liečby. Medián času do prvého výskytu zníženej LVEF u pediatrických pacientov bol 132 dní. Znížená LVEF sa upravila u 67 % pediatrických pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kožná toxicita
V štúdii ReNeu sa akneiformná dermatitída a neakneiformná vyrážka vyskytla u 90 % dospelých pacientov. Akneiformná dermatitída 3. stupňa sa vyskytla u 9 % a iné vyrážky u 1,7 % dospelých pacientov. Vyrážky viedli k prerušeniu liečby u 10 % dospelých pacientov a k zníženiu dávky tiež u 10 %. Medián času do prvého výskytu vyrážky bol u dospelých pacientov 9 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 115 dní. U týchto dospelých pacientov 33 (64 %) hlásilo vymiznutie vyrážok, 3 (6 %) hlásili vymiznutie s následkami a 8 (15 %) hlásilo, že vyrážka ustupuje.

V štúdii ReNeu sa akneiformná dermatitída a neakneiformná vyrážka vyskytli u 70 % pediatrických pacientov. Akneiformná dermatitída 3. stupňa a neakneiformná vyrážka sa vyskytli zhodne u 1,8 % pacientov. Vyrážky viedli k prerušeniu liečby u 4 % pediatrických pacientov a k zníženiu dávky tiež u 4 %. Akneiformná dermatitída sa častejšie vyskytla u pacientov vo veku 12 až 17 rokov, zatiaľ čo iné vyrážky boli častejšie u pacientov vo veku 2 až 11 rokov. Medián času do prvého výskytu vyrážok u pediatrických pacientov bol 15 dní. Medián času do vymiznutia príznakov bol 155 dní. U týchto pediatrických pacientov, 27 (69 %) hlásilo vymiznutie vyrážky a 3 (8 %) hlásili, že vyrážka ustupuje (pozri časti 4.2 a 4.4).

Muskuloskeletálna bolesť
V štúdii ReNeu hlásilo muskuloskeletálnu bolesť (vrátane muskuloskeletálnej bolesti, myalgie, bolesti končatín, bolesti chrbta, muskuloskeletálnej bolesti hrudníka, bolesti krku, nekardiálnej bolesti hrudníka, artralgie a bolesti kostí) 41 % dospelých a 41 % pediatrických pacientov. Súbežne podávané lieky používané na liečbu muskuloskeletálnej bolesti zahŕňali nesteroidné protizápalové lieky, neopioidné analgetiká a glukokortikoidy. Muskuloskeletálna bolesť sa má liečiť podľa klinickej potreby.

Zvýšená hladina AST a ALT v krvi
V štúdii ReNeu boli laboratórne posuny zvýšenej hladiny ALT pozorované u 9 % dospelých a 21 % pediatrických pacientov. Laboratórne posuny zvýšenej hladiny AST boli zaznamenané u 18 % dospelých a 9 % pediatrických pacientov. Všetky udalosti boli miernej až strednej závažnosti bez hlásených udalostí 3. stupňa. Zvýšené hladiny ALT a AST v krvi neviedli k žiadnemu prerušeniu liečby, zníženiu dávky alebo ukončeniu liečby. Zvýšené hladiny ALT a AST sa majú monitorovať a manažovať podľa klinickej potreby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania. V prípade predávkovania je potrebné u pacientov starostlivo sledovať prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a podávať im podpornú liečbu, podľa potreby spolu s vhodným sledovaním. V liečbe predávkovania je dialýza neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK), ATC kód: L01EE05

Mechanizmus účinku

Mirdametinib je selektívny, nekompetitívny inhibítor mitogénom aktivovaných proteínkináz 1 a 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokuje aktivitu MEK a dráhu RAS-RAF-MEK. Inhibícia MEK preto blokuje proliferáciu a prežívanie nádorových buniek, v ktorých je aktivovaná dráha RAF-MEK-ERK.

Klinická účinnosť

Účinnosť mirdametinibu sa hodnotila v ReNeu, multicentrickej, otvorenej, jednoramennej štúdii fázy 2 u 114 pacientov vo veku ≥ 2 roky so symptomatickým neoperovateľným NF1-PN, ktorý zapríčiňoval významnú morbiditu. Neoperovateľný PN bol definovaný ako PN, ktorý nebolo možné úplne odstrániť chirurgickým zákrokom bez rizika značnej morbidity v dôsledku: zapuzdrenenia alebo tesnej blízkosti životne dôležitých štruktúr, invazívnosti alebo vysokej vaskularity PN. Pacienti dostávali Ezmekly v dávke 2 mg/m^2 perorálne dvakrát denne počas prvých 21 dní každého 28-dňového cyklu až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Ezmekly dostalo celkovo 58 dospelých pacientov. Medián veku bol 34,5 rokov (rozsah 18 až 69 rokov); 85 % bolo belochov, 64 % boli ženy a 3,4 % malo viac ako 65 rokov. Približne polovica pacientov (53 %) mala pri vstupe do štúdie progresiu PN, 48 % malo nádor v hlave a krku a 69 % podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok. Všetci pacienti mali významné morbidity. Najčastejšie hlásenými morbiditami boli bolesť (90 %), znetvorenie alebo závažná deformácia (52 %) a motorická dysfunkcia (40 %).

Ezmekly dostalo celkovo 56 pediatrických pacientov; 57 % bolo vo veku 2 až 11 rokov a 43 % bolo vo veku 12 až 17 rokov. Medián veku bol 10,0 rokov (rozsah 2 až 17 rokov); 66 % bolo belochov a 54 % boli dievčatá. Polovica účastníkov (50 %) mala nádor v hlave a krku, väčšina účastníkov mala pri vstupe do štúdie progresívny PN (63 %) a 36 % podstúpilo v minulosti chirurgický zákrok. Väčšina pacientov (96 %) mala významné morbidity. Najčastejšie hlásené morbidity boli bolesť (70 %), znetvorenie alebo závažná deformácia (50 %) a motorická dysfunkcia (27 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola potvrdená miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR), definovaná ako percento pacientov s úplnou odpoveďou (vymiznutie cieľového PN) alebo potvrdenou čiastočnou odpoveďou (≥ 20 % zníženie objemu PN potvrdené pri po sebe nasledujúcich hodnoteniach nádoru približne každé štyri cykly v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby). Stav odpovede nádoru bol hodnotený zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (*blinded independent central review*, BICR) približne každé štyri cykly pomocou magnetickej rezonancie (MRI) s volumetrickou analýzou. Miera objektívnej odpovede bola hodnotená podľa kritérií ReiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) na základe dvoch po sebe nasledujúcich hodnotení čiastočnej alebo úplnej odpovede podľa hodnotenia BICR v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo určiť dĺžku trvania odpovede u pacientov, ktorí dosiahli potvrdenú objektívnu odpoveď.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5. Medián času do nástupu odpovede bol 7,8 mesiacov (rozsah: 4,0 až 19,0 mesiacov) pre skupinu dospelých a 7,9 mesiacov (rozsah: 4,1 až 18,8 mesiacov) pre pediatrickú skupinu. Medián dĺžky trvania odpovede nebol v žiadnej zo skupín dosiahnutý.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v ReNeu

	Dospelí (N = 58)	**Pediatrická populácie (N = 56)**
Potvrdená miera objektívnej odpovede podľa REiNS hodnotená BICR[a, b] n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % CI[c]	(29, 55)	(38, 65)
Potvrdená úplná odpoveď, n (%)	0	0
Potvrdená čiastočná odpoveď, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Dĺžka trvania odpovede		
DoR ≥ 12 mesiacov[d]	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 mesiacov[d]	12 (50 %)	14 (48 %)

Skratky: CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti; BICR (*blinded independent central review*) = zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie; REiNS *(Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) = hodnotenie odpovede u neurofibromatózy a schwannomatózy; DoR (*duration of response*) = dĺžka trvania odpovede

[a] Potvrdená objektívna odpoveď bola definovaná ako dve po sebe nasledujúce hodnotenia čiastočnej alebo úplnej odpovede posúdené BICR v priebehu 2 – 6 mesiacov počas 24 cyklov liečby.

[b] Pacienti, ktorí nemali žiadne MRI vyšetrenie po začiatku liečby alebo nemali potvrdenú objektívnu odpoveď, boli zaradení medzi nereagujúcich.

[c] Získané pomocou Clopper-Pearsonovej metódy.

[d] Dĺžka trvania odpovede (uzávierka zberu dát, jún 2024) bola vyhodnotená pomocou Kaplan-Meierovej metódy.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mirdametinibu bola študovaná u zdravých osôb, pacientov s NF1-PN a pacientov s pokročilým nádorovým ochorením.

Absorpcia

Po viacnásobnom perorálnom podaní dávky 2 mg/m² dvakrát denne bol geometrický priemer [geometrické % koeficientu variability (*coefficient of variation*, CV)] C_{max} a AUC_{last} u dospelých účastníkov s NF1-PN 188 (52 %) ng/ml a 431 (43 %) ng × h/ml, v uvedenom poradí. Po perorálnom podaní dosahoval mirdametinib maximálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave (T_{max}) približne jednu hodinu po podaní dávky.

Vplyv jedla
U zdravých dospelých osôb viedlo podanie jednorazovej dávky 20 mg mirdametinibu spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií k zníženiu C_{max} o 43 %, pričom hodnota plochy pod krivkou závislosti koncentrácie-času (*area under the concentration-time curve*, AUC) sa významne nezmenila (AUCinf sa znížila o 7 %). Čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) bol predĺžený o približne 3 hodiny. Vplyv na C_{max} sa nepovažuje za klinicky významný vzhľadom na absenciu vplyvu na celkovú expozíciu.

Distribúcia

Po jednorazovej perorálnej dávke 4 mg [^{14}C] mirdametinibu u zdravých osôb bol priemerný zdanlivý distribučný objem mirdametinibu 255 l. Väzba na ľudské plazmatické proteíny je > 99 %. Mirdametinib sa viaže prevažne na ľudský sérový albumín (> 99 %). Väzba na α1-kyslý glykoproteín (AAG) sa pohybovala od 17,2 % do 54,3 %. Pomer krvi k plazme pre mirdametinib je 0,61.

Biotransformácia

Mirdametinib sa vo veľkej miere metabolizuje glukuronidáciou, hydrolýzou a oxidáciou prostredníctvom enzýmov uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a karboxylesterázy (CES), čo vedie k vzniku M22 (sekundárny O-glukuronidový metabolit) a M15 (metabolit kyseliny karboxylovej), v uvedenom poradí. Menej ako 10 % sa vylučuje v nezmenej forme.

Interakcie

Účinok mirdametinibu na enzýmy CYP450
In vitro, mirdametinib, M15 a M22 nie sú inhibítormi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Mirdametinib a M22 neinhibujú CYP2C8 ani CYP2C9. M15 je *in vitro* inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál inhibície nízky. *In vitro*, mirdametinib nie je induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Mirdametinib je induktorom CYP3A4 *in vitro*, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál na indukciu CYP3A4 nízky.

Účinok mirdametinibu na UDP-glukuronozyltransferázy (UGT)
In vitro, mirdametinib nie je inhibítorom izoforiem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani UGT2B15 pri klinicky relevantných koncentráciách. *In vitro*, M15 nie je inhibítorom izoforiem UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ani UGT2B17. M15 je *in vitro* inhibítorom UGT1A1, UGT1A9 a UGT2B7, avšak pri klinicky relevantných koncentráciách je potenciál inhibície nízky.

Účinok mirdametinibu na transportné proteíny
In vitro, mirdametinib a M15 neinhibujú transportéry BCRP (proteín podmieňujúci rezistenciu voči rakovine prsníka, *breast cancer resistance protein*), P-gp (P-glykoproteín), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K.

In vitro, M22 neinhibuje transportéry P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K. Na základe *in vitro* štúdií, M22 inhibuje BCRP, OATP1B1 a OATP2B1, avšak klinický význam týchto účinkov nie je možné stanoviť z dôvodu neistôt týkajúcich sa maximálnych plazmatických koncentrácií M22 a jeho väzby na proteíny.

Na základe štúdií *in vitro*, mirdametinib je substrátom transportérov BCRP a P-gp a M15 je substrátom BCRP, ale je nepravdepodobné, že by to malo klinický význam.

Eliminácia

U zdravých dospelých osôb sa po jednorazovej dávke 4 mg rádioaktívne značeného mirdametinibu vylúčilo 68 % dávky močom (0,7 % v nezmenej podobe), zatiaľ čo 27 % sa vylúčilo stolicou (8,7 % v nezmenenej podobe v moči a stolici). Priemerný terminálny polčas je 28 hodín. Zdanlivý systémový klírens (CL/F) je 6,34 l/h.

Linearita

Expozície mirdametinibu, merané pomocou C_{max} a AUC_{tau}, sa vo všeobecnosti zvyšovali úmerne dávke od 1 mg QD/BID do 30 mg BID. Lineárny vzťah medzi dávkou a expozíciou bol overený populačnými farmakokinetickými analýzami v rozsahu dávok 1 mg až 20 mg mirdametinibu podávaného BID. Priemerný pomer akumulácie sa pri dávkach od 1 do 30 mg pohyboval v rozmedzí od 1,1 do 1,9.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa u pacientov s NF1-PN dosiahnu v priemere približne 6 dní po opakovanom podaní.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek (2 až 86 rokov), pohlavie a rasa (72 % bielych, 11 % černochov alebo Afroameričanov a 12 % Ázijcov) významne neovplyvňujú farmakokinetiku mirdametinibu.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD).

Na klinických štúdiách s mirdametinibom sa zúčastnili pacienti s klírensom kreatinínu naznačujúcim miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek (odhadovaná na základe klírensu kreatinínu) nemá vplyv na expozíciu mirdametinibu.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie. Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene naznačujú, že nemá významný vplyv na expozíciu.

Pediatrická populácia
Farmakokinetický profil u detí je podobný ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita/Karcinogenicita

Mirdametinib nebol genotoxický v bakteriálnom teste reverznej mutácie (Ames) ani v *in vitro* teste chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov, ale bol nejednoznačný v *in vivo* štúdiách mikrojadierok a chromozomálnych aberácií u potkanov. Riziko genotoxicity u ľudí nemožno pri klinickom rozsahu expozície vylúčiť.

Mirdametinib nebol karcinogénny u transgénnych myší pri dávke 5 mg/kg/deň (3-násobok expozície u ľudí). Keďže riziko genotoxicity u ľudí pri klinickej expozícii nebolo možné vylúčiť a 2-ročná štúdia karcinogenity u potkanov sa vykonáva pri expozíciách nižších ako je klinická expozícia, riziko karcinogenity nemožno vylúčiť.

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity. po perorálnom podaní opakovaných dávok, vykonaných na potkanoch a psoch po dobu až 3 mesiacov, boli primárne toxicity spôsobené inhibíciou MEK v koži a GI trakte pri dávkach nižších ako je expozícia u ľudí. V 3-mesačnej štúdii s mirdametinibom u potkanov, pri dávkach približne ekvivalentných expozícii u ľudí, sa u potkanov prejavila dysplázia femorálnej epifýzovej rastovej platničky, metafýzová hypocelularita kostnej drene dlhých kostí a metafýzové zhrubnutie kostných trámcov dlhých kostí. Samce potkanov boli na tieto účinky citlivejšie. Tieto účinky na kosti neboli pozorované u iných druhov (psy, opice alebo myši). Reverzibilita dysplázie epifýzovej rastovej platničky nebola hodnotená. U potkanov sa v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní pri dávkach nižších ako je expozícia u ľudí pozorovala systémová mineralizácia a očné nálezy (zákal rohovky a atrofia alebo stenšenie epitelu rohovky).
Pri expozíciách podobných klinickej expozícii bolo pozorované zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (potkany) a hepatocelulárna nekróza (potkany, myši a psy). V 2-týždňovej štúdii na opiciach cynomolgus sa pri expozíciách > 2,5-násobku expozície u ľudí pozorovala toxicita žlčníka.

Účinky na CNS boli pozorované u psov v 3-mesačnej štúdii pri expozíciách približne 1,5-násobku expozície u ľudí; tieto účinky u psov, vrátane poruchy rovnováhy a chvenia, boli reverzibilné a nemali mikroskopický korelát.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdii fertility samcov a samíc potkanov mirdametinib v dávke do 1,0 mg/kg/deň (približne ekvivalentná expozícii u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC) neovplyvnil párenie ani fertilitu u oboch pohlaví. V 3-mesačnej toxikologickej štúdii na potkanoch po opakovanom podávaní spôsobil mirdametinib zníženie hmotnosti vaječníkov a zvýšený výskyt folikulárnych cýst spojený so znížením počtu žltých teliesok, pri dávkach ≥ 0,3 mg/kg/deň (0,5-násobok expozície u ľudí), ako aj hypocelularitu semenníkov a zníženie hmotnosti nadsemenníkov pri dávke 1 mg/kg/deň (2,1-násobok expozície u ľudí).

V predbežných štúdiách embryo-fetálnej vývojovej toxicity na gravidných potkanoch a králikoch vyvolalo perorálne podávanie mirdametinibu pri expozíciách nižších ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke postimplantačné straty (skoré a neskoré resorpcie) a zníženie telesnej hmotnosti plodov. V predbežnej štúdii na potkanoch pri dávkach 3,6-násobne vyšších ako odporúčaná dávka u ľudí sa u jedného plodu vyskytli malformácie končatín. Definitívne štúdie embryo-fetálneho vývoja a pre- a postnatálneho vývoja s mirdametinibom sa neuskutočnili.

Fototoxicita

Mirdametinib bol v *in vitro* teste fototoxicity na myších fibroblastoch pri podstatne vyšších koncentráciách, ako sú klinické expozície nejednoznačný, a nebol zadržiavaný v koži alebo očiach potkanov, čo naznačuje, že u pacientov užívajúcich mirdametinib je riziko fototoxicity nízke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
sukralóza (E955)
stearát horečnatý (E572)

Hroznová príchuť
sušený glukózový roztok
prírodná príchuť
modifikovaný kukuričný škrob (E1422)

triacetín (E1518)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
6 hodín po dispergovaní tablety (tabliet) vo vode.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tesnením z hliníkovej fólie. Fľaše obsahujú vatový tampón.

Jedna škatuľka obsahuje jednu fľašu so 42 alebo 84 dispergovateľnými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava perorálnej suspenzie

Pacienti majú byť poučení, aby úplne dispergovali predpísaný počet dispergovateľných tabliet v malom množstve pitnej vody (približne 5 až 10 ml) v dávkovacom pohári, ak sa liek podáva vo forme perorálnej suspenzie. Tekutinu treba jemne premiešať krúživým pohybom, kým nezostanú žiadne hrudky, a následne podať perorálne. Alternatívne možno tekutinu natiahnuť do perorálnej striekačky a podať týmto spôsobom.

Podávanie perorálnej suspenzie pomocou dávkovacieho pohára

Po prehltnutí suspenzie z dávkovacieho pohára alebo perorálnej striekačky sa má dávkovací pohár (alebo striekačka) vypláchnuť ďalším malým množstvom pitnej vody (približne 5 až 10 ml) a podať pacientovi, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky. Dávka sa má pripravovať iba s použitím vody.

Podávanie perorálnej suspenzie cez enterálnu výživovú sondu

V prípade podávania pomocou enterálnej výživovej sondy by mal zdravotnícky pracovník zvoliť vhodnú komerčne dostupnú gastrickú alebo nazogastrickú sondu (s veľkosťou najmenej 8 French). Enterálne výživové sondy vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretánu (PUR) sa ukázali ako kompatibilné s perorálnou suspenziou. Po dispergovaní v 5 – 10 ml vody, ako je opísané vyššie, sa má suspenzia natiahnuť do striekačky a aplikovať do sondy na enterálnu výživu, pričom striekačka má byť umiestnená horizontálne. Po podaní suspenzie natiahnite do perorálnej striekačky ďalších 5 – 10 ml vody a vstrekujte ju do sondy, aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podá akýkoľvek zvyškový liek.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemecko

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	**Termín vykonania**
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti mirdametinibu pri liečbe symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN) u pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších a u dospelých pacientov s neurofibromatózou typu 1 (NF1), by držiteľ rozhodnutia o registrácii mal predložiť aktualizovanú analýzu štúdie MEK-NF-201 s dátumom uzávierky údajov 22. decembra 2028, ktorá poskytne dodatočné 5-ročné sledovanie.	Jún 2029
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na potvrdenie dlhodobej bezpečnosti mirdametinibu pri liečbe symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov (PN) u pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších a u dospelých pacientov s neurofibromatózou typu 1 (NF1) by mal držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky štúdie realizovanej u pacientov s NF1, ktorým bola predpísaná aspoň jedna dávka mirdametinibu a ktorí mali na začiatku liečby mirdametinibom najmenej 2 roky.	August 2033

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KAPSULY 1 mg ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
42 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Kapsuly nelámte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1950/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ezmekly 1 mg kapsula

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

KAPSULY 1 mg ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg kapsuly
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Kapsuly
42 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Kapsuly nelámte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1950/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KAPSULY 2 mg ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
42 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Kapsuly nelámte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1950/004 42 tvrdých kapsúl
EU/1/25/1950/005 84 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ezmekly 2 mg kapsula

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

KAPSULY 2 mg ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 2 mg kapsuly
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 2 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Kapsuly
42 kapsúl
84 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Kapsuly nelámte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

DISPERGOVATEĽNÉ TABLETY 1 mg ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta
42 dispergovateľných tabliet
84 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Prehltnite vcelku alebo rozpustite vo vode.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1950/001 42 dispergovateľných tabliet
EU/1/25/1950/002 84 dispergovateľných tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

DISPERGOVATEĽNÉ TABLETY 1 mg ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety
mirdametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta
42 dispergovateľných tabliet
84 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Prehltnite vcelku alebo rozpustite vo vode.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1950/001 42 dispergovateľných tabliet
EU/1/25/1950/002 84 dispergovateľných tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly
Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly
mirdametinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ezmekly a na čo sa používa
2. Čo potrebujete (vy alebo vaše dieťa) vedieť predtým, ako užijete Ezmekly
3. Ako užívať Ezmekly
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ezmekly
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ezmekly a na čo sa používa

Ezmekly obsahuje liečivo mirdametinib a je inhibítorom mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK).

Ezmekly sa používa na liečbu plexiformných neurofibrómov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s genetickým ochorením nazývaným neurofibromatóza typu 1 (NF1).

Ľudia s NF1 majú mutáciu (zmenu) v géne, ktorý kóduje proteín neurofibromín. To vedie k strate tohto proteínu, čo umožňuje rast nádorov na nervoch v tele. Ezmekly účinkuje tak, že blokuje určité proteíny zapojené do rastu týchto nádorových buniek, čo by malo viesť k ich zmenšeniu.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Ezmekly účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete (vy alebo vaše dieťa) vedieť predtým, ako užijete Ezmekly

Neužívajte Ezmekly
- ak ste alergický (vaše dieťa je alergické) na mirdametinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Ezmekly, alebo ak sa u vás (alebo vášho dieťaťa) počas užívania Ezmekly vyskytnú nasledujúce problémy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Váš lekár môže rozhodnúť o znížení dávky, dočasnom alebo trvalom prerušení liečby, ak máte:

- **Problémy s očami**
  Ezmekly môže spôsobiť problémy s očami, ktoré môžu viesť až k slepote (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). Váš zrak bude musieť lekár (očný špecialista) kontrolovať pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby vyskytne rozmazané videnie alebo akékoľvek iné zmeny zraku.

- **Problémy so srdcom**
  Ezmekly môže znížiť množstvo krvi, ktoré prečerpáva vaše srdce (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). V klinických štúdiách s liekom Ezmekly pri odporúčanej dávke sa nevyskytli žiadne príznaky, môže však spôsobiť únavu. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa cítite unavený. Váš lekár pred začiatkom liečby liekom Ezmekly a počas nej skontroluje, ako pracuje vaše srdce.

- **Kožná vyrážka**
  Kožné vyrážky sú pri užívaní lieku Ezmekly veľmi časté a môžu byť aj závažné. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví kožná vyrážka, ktorá môže byť hrboľatá alebo podobná akné (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). Váš lekár vám môže poradiť, ako kožnú vyrážku zvládnuť, vrátane liečby (napr. krémom).

- **Tehotenstvo**
  Užívanie Ezmekly sa počas tehotenstva neodporúča. Okamžite informujte svojho lekára, ak počas liečby otehotniete alebo splodíte dieťa. Pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť" nižšie.

Deti mladšie ako 2 roky
Nepodávajte Ezmekly deťom mladším ako 2 roky. V tejto vekovej skupine liek nebol skúmaný.

Iné lieky a Ezmekly
Ak teraz užívate alebo ste (vy alebo vase dieťa) v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Užívanie Ezmekly sa počas tehotenstva neodporúča. Môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pred začiatkom liečby vás môže váš lekár požiadať, aby ste si urobili tehotenský test.

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť, ani splodiť dieťa. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu. Pozri „Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov" nižšie.

Okamžite informujte svojho lekára, ak počas liečby otehotniete alebo splodíte dieťa.

Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov
Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby týmto liekom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Ak ste muž, ktorého partnerka, by mohla otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku a ešte 3 mesiace po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Nie je známe, či Ezmekly znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak používate (vy alebo vaša partnerka) hormonálnu antikoncepciu, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, pretože vám môže odporučiť aj doplnkovú nehormonálnu metódu antikoncepcie (napr. kondómy).

<u>Dojčenie</u>
Nie je známe, či Ezmekly prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Počas liečby a ešte jeden týždeň od poslednej dávky lieku Ezmekly nedojčite.

Plodnosť
Ezmekly môže znížiť plodnosť u mužov a žien. Pred začiatkom liečby by ste sa o tom mali porozprávať so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Ezmekly môže vyvolať vedľajšie účinky, vrátane únavy (pocit únavy alebo slabosti) a rozmazané videnie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu alebo máte problémy so zrakom (ako je rozmazané videnie), neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ezmekly obsahuje sodík
Každá kapsula obsahuje menej ako 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ezmekly

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať
Váš lekár vypočíta správnu dávku pre vás (alebo vaše dieťa) na základe vašej výšky a hmotnosti (alebo výšky a hmotnosti vášho dieťaťa). Maximálna odporúčaná dávka je 8 mg denne (4 mg každých 12 hodín). Lekár vám povie, koľko kapsúl Ezmekly máte užívať.

Ako liek užívať
- Ezmekly užívajte dvakrát denne ústami, približne s 12-hodinovým odstupom. Tento liek by ste mali užívať každý deň počas 21 dní, potom ho na 7 dní vysadiť. Každé 28-dňové obdobie sa nazýva liečebný cyklus.
- Ezmekly užívajte s jedlom alebo bez jedla.
- Kapsuly prehltnite vcelku a zapite vodou.
- Kapsuly nežujte, nelámte ani neotvárajte.
- Tento liek môžete pokračovať užívať v liečebných cykloch, kým sa vaše ochorenie nezhorší alebo kým sa vedľajšie účinky nestanú neprijateľnými. Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť znížiť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia").
- Ezmekly je dostupný aj vo forme dispergovateľnej tablety. Váš lekár rozhodne, ktorá lieková forma je pre vás vhodná.

Ak (vy alebo vaše dieťa) vraciate
Ak vraciate kedykoľvek po užití Ezmekly, neužívajte ďalšiu dávku. Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Ak (vy alebo vaše dieťa) užijete viac Ezmekly, ako máte
Ak užijete viac Ezmekly, ako máte, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak(vy alebo vaše dieťa) zabudnete užiť Ezmekly
Ak zabudnete užiť dávku Ezmekly, vynechajte ju a užite svoju ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak (vy alebo vaše dieťa) prestanete užívať Ezmekly
Neprestávajte užívať Ezmekly, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár, pretože to môže zhoršiť váš zdravotný stav.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár môže liečbu liekom Ezmekly dočasne prerušiť, kým sa vaše príznaky nezlepšia a/alebo môže znížiť dávku, ktorú užívate (pozri časť 3 „Ako užívať“).

Závažné vedľajšie účinky

Problémy s očami (časté: môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)
Ezmekly môže spôsobiť problémy s očami u dospelých aj detí. Niektoré z týchto očných problémov môžu viesť k zablokovaniu odtoku žily do oka (oklúzia sietnicovej žily) alebo oddelenie rôznych vrstiev oka (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice). Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby objaví rozmazané videnie alebo akékoľvek iné zmeny videnia. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať tento liek alebo vás pošle k odbornému lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky ako:
- rozmazané videnie
- ďalšie zmeny videnia (napr. znížené videnie, farebné bodky v zornom poli).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky
Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

Dospelí

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšenými pupienkami podobnými akné (akneiformná dermatitída)
- hnačka
- zvýšené hladiny kreatín-fosfokinázy v krvi, enzýmu, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- bolesť svalov alebo kostí
- pocit únavy, slabosti alebo nedostatku energie (únava)
- bolesť žalúdka (brucha)
- zápcha
- vyrážka
- bolesť hlavy
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov preukázané krvnými testami
- opuch rúk alebo nôh (periférny edém)
- znížené množstvo krvi, ktoré srdce prečerpáva (znížená ejekčná frakcia ľavej komory)
- suchá pokožka
- svrbenie
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- znížené hladiny neutrofilov a leukocytov v krvi (typy bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám)
- vredy v ústach (stomatitída)
- sucho v ústach
- infekcia okolo nechtov (paronychia)

- suchá alebo svrbivá kožná vyrážka (ekzém)
- zmeny sfarbenia vlasov
- zmeny štruktúry vlasov

Deti

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- zvýšené hladiny kreatín-fosfokinázy v krvi, enzýmu, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- hnačka
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšenými pupienkami podobnými akné (akneiformná dermatitída)
- bolesť svalov alebo kostí
- bolesť žalúdka (brucha)
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- znížené množstvo krvi, ktoré srdce prečerpáva (znížená ejekčná frakcia)
- bolesť hlavy
- vyrážka
- infekcia okolo nechtov (paronychia)
- znížené hladiny neutrofilov a leukocytov v krvi (typy bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám)
- vredy v ústach (stomatitída)
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov preukázané krvnými testami
- suchá pokožka
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- suchá alebo svrbivá kožná vyrážka (ekzém)
- svrbenie
- zmeny sfarbenia vlasov
- pocit únavy, slabosti alebo nedostatku energie (únava)
- zápcha

Č**asté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- zmeny štruktúry vlasov
- opuch rúk alebo nôh (periférny edém)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ezmekly

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ezmekly obsahuje
- Liečivo je mirdametinib.

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 mg mirdametinibu.

Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 2 mg mirdametinibu.

- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468) (pozri časť 2 „Ezmekly obsahuje sodík“)
stearát horečnatý (E572)

Obal kapsuly
želatína (E441)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá FCF (E133)

Potlačová farba
hydroxid draselný (E525)
propylénglykol (E1520)
voda, čistená
šelak (E904)
oxid titaničitý (E171)

Ako vyzerá Ezmekly a obsah balenia

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)
Kapsula zložená zo svetlozeleného nepriehľadného tela a viečka s označením „MIR 1 mg” vytlačeným bielym atramentom na viečku.

Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly (kapsuly)
Kapsula zložená z bieleho nepriehľadného tela a modrozeleného nepriehľadného viečka s označením „MIR 2 mg” vytlačeným bielym atramentom na viečku.

Ezmekly je balený v plastových fľašiach uzatvorených detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tesnením z hliníkovej fólie.

Ezmekly 1 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 42 kapsulami.
Ezmekly 2 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 42 alebo 84 kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandsko

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemecko

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety
mirdametinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ezmekly a na čo sa používa
2. Čo potrebujete (vy alebo vaše dieťa) vedieť predtým, ako užijete Ezmekly
3. Ako užívať Ezmekly
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ezmekly
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ezmekly a na čo sa používa

Ezmekly obsahuje liečivo mirdametinib a je inhibítorom mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK).

Ezmekly sa používa na liečbu plexiformných neurofibrómov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s genetickým ochorením nazývaným neurofibromatóza typu 1 (NF1).

Ľudia s NF1 majú mutáciu (zmenu) v géne, ktorý kóduje proteín neurofibromín. To vedie k strate tohto proteínu, čo umožňuje rast nádorov na nervoch v tele. Ezmekly účinkuje tak, že blokuje určité proteíny zapojené do rastu týchto nádorových buniek, čo by malo viesť k ich zmenšeniu.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Ezmekly účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete (vy alebo vaše dieťa) vedieť predtým, ako užijete Ezmekly

Neužívajte Ezmekly
- ak ste alergický (vaše dieťa je alergické) na mirdametinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Ezmekly, alebo ak sa u vás (alebo vášho dieťaťa) počas užívania Ezmekly vyskytnú nasledujúce problémy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Váš lekár môže rozhodnúť o znížení dávky, dočasnom alebo trvalom prerušení liečby, ak mate:

- **Problémy s očami**
  Ezmekly môže spôsobiť problémy s očami, ktoré môžu viesť až k slepote (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). Váš zrak bude musieť lekár (očný špecialista) kontrolovať pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby vyskytne rozmazané videnie alebo akékoľvek iné zmeny zraku.

- **Problémy so srdcom**
  Ezmekly môže znížiť množstvo krvi, ktoré prečerpáva vaše srdce (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). V klinických štúdiách s liekom Ezmekly pri odporúčanej dávke sa nevyskytli žiadne príznaky, môže však spôsobiť únavu. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa cítite unavený. Váš lekár pred začiatkom liečby liekom Ezmekly a počas nej skontroluje, ako pracuje vaše srdce.

- **Kožná vyrážka**
  Kožné vyrážky sú pri užívaní lieku Ezmekly veľmi časté a môžu byť aj závažné. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví kožná vyrážka, ktorá môže byť hrboľatá alebo podobná akné (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"). Váš lekár vám môže poradiť, ako kožnú vyrážku zvládnuť, vrátane liečby (napr. krémom).

- **Tehotenstvo**
  Užívanie Ezmekly sa počas tehotenstva neodporúča. Okamžite informujte svojho lekára, ak počas liečby otehotniete alebo splodíte dieťa. Pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť" nižšie.

Deti mladšie ako 2 roky
Nepodávajte Ezmekly deťom mladším ako 2 roky. V tejto vekovej skupine liek nebol skúmaný.

Iné lieky a Ezmekly
Ak teraz užívate alebo ste (vy alebo vaše dieťa) v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Užívanie Ezmekly sa počas tehotenstva neodporúča. Môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pred začiatkom liečby vás môže váš lekár požiadať, aby ste si urobili tehotenský test.

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť, ani splodiť dieťa. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu. Pozri „Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov" nižšie.

Okamžite informujte svojho lekára, ak počas liečby otehotniete alebo splodíte dieťa.

Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov
Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby týmto liekom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Ak ste muž, ktorého partnerka, by mohla otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku a ešte 3 mesiace po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Nie je známe, či Ezmekly znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak používate (vy alebo vaša partnerka) hormonálnu antikoncepciu, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, pretože vám môže odporučiť aj doplnkovú nehormonálnu metódu antikoncepcie (napr. kondómy).

<u>Dojčenie</u>
Nie je známe, či Ezmekly prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Počas liečby a ešte jeden týždeň od poslednej dávky lieku Ezmekly nedojčite.

Plodnosť
Ezmekly môže znížiť plodnosť u mužov a žien. Pred začiatkom liečby by ste sa o tom mali porozprávať so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Ezmekly môže vyvolať vedľajšie účinky, vrátane únavy (pocit únavy alebo slabosti) a rozmazané videnie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky"), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu alebo máte problémy so zrakom (ako je rozmazané videnie), neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ezmekly obsahuje sodík
Každá dispergovateľná tableta obsahuje menej ako 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ezmekly

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať
Váš lekár vypočíta správnu dávku pre vás (alebo vaše dieťa) na základe vašej výšky a hmotnosti (alebo výšky a hmotnosti vášho dieťaťa). Maximálna odporúčaná dávka je 8 mg denne (4 mg každých 12 hodín). Lekár vám povie, koľko tabliet Ezmekly máte užívať.

Ako liek užívať
- Ezmekly užívajte dvakrát denne ústami, približne s 12-hodinovým odstupom. Tento liek by ste mali užívať každý deň počas 21 dní, potom ho na 7 dní vysadiť. Každé 28-dňové obdobie sa nazýva liečebný cyklus.
- Ezmekly užívajte s jedlom alebo bez jedla.
- Tento liek môžete pokračovať užívať v liečebných cykloch, kým sa vaše ochorenie nezhorší alebo kým sa vedľajšie účinky nestanú neprijateľnými. Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť znížiť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia").

Dispergovateľné tablety sa môžu užívať týmito spôsobmi:

1) Prehltnúť vcelku a zapiť pitnou vodou. Tablety sa nesmú deliť.

ALEBO

2) Rozpustiť v pitnej vode. Pre rozpustenie tablety postupujte podľa týchto pokynov:
   a) Na prípravu a podanie lieku môžno použiť dávkovací pohár (a v prípade potreby aj 10 ml striekačku), ktorý(ú) vám poskytne váš lekár alebo lekárnik.
   b) Predpísaný počet dispergovateľných tabliet rozpustite v malom množstve (približne 5 – 10 ml) pitnej vody v dávkovacom pohári.
   c) Jemne premiešajte krúživým pohybom, aby nezostali žiadne hrudky. Dávajte pozor, aby ste nevyliali žiadnu tekutinu. Tekutina bude biela a zakalená.
   d) Pripravený liek podajte ústami. Alternatívne sa liek môže natiahnuť z dávkovacieho pohára do striekačky a podať.
   e) Po prehltnutí suspenzie môže v dávkovacom pohári alebo v striekačke ešte zostať malé množstvo lieku (zvyšok), ktoré je ťažko viditeľné.
   f) Vypláchnite nádobu ďalším malým množstvom (približne 5 – 10 ml) pitnej vody a podajte.
   g) Na rozpustenie dispergovateľnej tablety používajte iba vodu.

ALEBO

3) Podávať cez výživovú sondu
   a) Pred podaním suspenzie Ezmekly cez výživovú sondu sa vždy poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vám ukáže, ako podať suspenziu Ezmekly cez sondu.
   b) Suspenzia Ezmekly sa môže podávať cez nazogastrickú (NG) alebo žalúdočnú (*gastric,* G) sondu na enterálnu výživu veľkosti najmenej French 8.

c) Používajte len výživové sondy vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyuretánu (PUR).
d) Na pripojenie striekačky k výživovej sonde môžno budete potrebovať ENFIT adaptér.
e) Pre rozpustenie tablety postupujte podľa vyššie uvedených krokov.
f) Po rozpustení tablety v 5 – 10 ml vody natiahnite perorálnu suspenziu z dávkovacieho pohára do striekačky.
g) Pomaly vstrekujte suspenziu do výživovej sondy, pričom striekačku držte vo vodorovnej polohe.
h) Použite ďalších 5 – 10 ml vody na vypláchnutie pohára, natiahnite túto vodu do striekačky a pomaly ju vstrekujte do výživovej sondy.
i) Tesne pred a po podaní suspenzie Ezmekly vypláchnite výživovú sondu podľa pokynov výrobcu.

Ak (vy alebo vaše dieťa) vraciate
Ak vraciate kedykoľvek po užití Ezmekly, neužívajte ďalšiu dávku. Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Ak (vy alebo vaše dieťa) užijete viac Ezmekly, ako máte
Ak užijete viac Ezmekly, ako máte, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak (vy alebo vaše dieťa) zabudnete užiť Ezmekly
Ak zabudnete užiť dávku Ezmekly, vynechajte ju a užite svoju ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak (vy alebo vaše dieťa) prestanete užívať Ezmekly
Neprestávajte užívať Ezmekly, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár, pretože to môže zhoršiť váš zdravotný stav.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár môže liečbu liekom Ezmekly dočasne prerušiť, kým sa vaše príznaky nezlepšia a/alebo môže znížiť dávku, ktorú užívate (pozri časť 3 „Ako užívať“).

Závažné vedľajšie účinky

Problémy s očami (časté: môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)
Ezmekly môže spôsobiť problémy s očami u dospelých aj detí. Niektoré z týchto očných problémov môžu viesť k zablokovaniu odtoku žily do oka (oklúzia sietnicovej žily) alebo oddelenie rôznych vrstiev oka (odlúpenie pigmentového epitelu sietnice). Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby objaví rozmazané videnie alebo akékoľvek iné zmeny videnia. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať tento liek alebo vás pošle k odbornému lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky ako:
- rozmazané videnie
- ďalšie zmeny videnia (napr. znížené videnie, farebné bodky v zornom poli).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky
Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

Dospelí

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšenými pupienkami podobnými akné (akneiformná dermatitída)
- hnačka
- zvýšené hladiny kreatín-fosfokinázy v krvi, enzýmu, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- bolesť svalov alebo kostí
- pocit únavy, slabosti alebo nedostatku energie (únava)
- bolesť žalúdka (brucha)
- zápcha
- vyrážka
- bolesť hlavy
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov preukázané krvnými testami
- opuch rúk alebo nôh (periférny edém)
- znížené množstvo krvi, ktoré srdce prečerpáva (znížená ejekčná frakcia ľavej komory)
- suchá pokožka
- svrbenie
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- znížené hladiny neutrofilov a leukocytov v krvi (typy bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám)
- vredy v ústach (stomatitída)
- sucho v ústach
- infekcia okolo nechtov (paronychia)
- suchá alebo svrbivá kožná vyrážka (ekzém)
- zmeny sfarbenia vlasov
- zmeny štruktúry vlasov

Deti

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- zvýšené hladiny kreatín-fosfokinázy v krvi, enzýmu, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- hnačka
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšenými pupienkami podobnými akné (akneiformná dermatitída)
- bolesť svalov alebo kostí
- bolesť žalúdka (brucha)
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- znížené množstvo krvi, ktoré srdce prečerpáva (znížená ejekčná frakcia)
- bolesť hlavy
- vyrážka
- infekcia okolo nechtov (paronychia)
- znížené hladiny neutrofilov a leukocytov v krvi (typy bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám)
- vredy v ústach (stomatitída)
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov preukázané krvnými testami
- suchá pokožka
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- suchá alebo svrbivá kožná vyrážka (ekzém)
- svrbenie

- zmeny sfarbenia vlasov
- pocit únavy, slabosti alebo nedostatku energie (únava)
- zápcha

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- zmeny štruktúry vlasov
- opuch rúk alebo nôh (periférny edém)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ezmekly

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Po rozpustení tablety (tabliet) vo vode je suspenzia stabilná až 6 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ezmekly obsahuje
- Liečivo je mirdametinib.

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 1 mg mirdametinibu.

- Ďalšie zložky sú:

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468) (pozri časť 2 ‘Ezmekly obsahuje sodík’)
sukralóza (E955)
stearát horečnatý (E572)

Hroznová príchuť:
sušený glukózový roztok
prírodná príchuť
modifikovaný kukuričný škrob (E1422)
triacetín (E1518)

Ako vyzerá Ezmekly a obsah balenia

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety
Oválne, biele až takmer biele dispergovateľné tablety s rozmermi 6 × 9 mm, s vyrazeným „S“ na jednej strane.

Ezmekly je balený v plastových fľašiach uzatvorených detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tesnením z hliníkovej fólie. Fľaše obsahujú vatový tampón.

Ezmekly 1 mg dispergovateľné tablety sú dodávané v škatuľke obsahujúcej jednu fľašu so 42 alebo 84 dispergovateľnými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandsko

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemecko

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.