

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ezmekly 1 mg trde kapsule

Ezmekly 2 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ezmekly 1 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg mirdametiniba.

Ezmekly 2 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg mirdametiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Ezmekly 1 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 3 (približno 16 mm × 6 mm), sestavljena iz svetlo zelenega neprosojnega telesa in pokrovčka z natisnjenim belim napisom »MIR 1 mg«.

Ezmekly 2 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 1 (približno 19 mm × 7 mm), sestavljena iz belega neprosojnega telesa in modrozelenega pokrovčka z natisnjenim belim napisom »MIR 2 mg«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ezmekly kot monoterapija je indicirano za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih neurofibromov (PN) pri pediatričnih in odraslih bolnikih z neurofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 2 leti in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ezmekly mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnozi in zdravljenju bolnikov s tumorji, povezanimi z NF1.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Ezmekly je 2 mg/m² telesne površine (TP), dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur) prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla. Največji odmerek je 4 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 1).

Za pediatrične bolnike starosti od 2 leti do < 6 let in za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih kapsul, je zdravilo Ezmekly na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 1 mg, ki jih je mogoče raztopiti v vodi. Priporočenega odmerka za bolnike s TP manj kot 0,40 m² niso določili.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek na podlagi telesne površine

Telesna površina (TP)	Priporočeni odmerek
0,40 do 0,69 m ²	1 mg dvakrat na dan
0,70 do 1,04 m ²	2 mg dvakrat na dan
1,05 do 1,49 m ²	3 mg dvakrat na dan
≥ 1,50 m ²	4 mg dvakrat na dan

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Ezmekly naj se nadaljuje do napredovanja pleksiformnih nevrofibromov ali razvoja nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščen odmerek

Če se odmerek zdravila Ezmekly izpusti, se ne sme vzeti dodaten odmerek. Bolnik naj nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Bruhanje

Če se pojavi bruhanje po jemanju odmerka zdravila Ezmekly, se ne sme vzeti dodaten odmerek. Bolnik naj nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom. Obravnavajte dogodke bruhanja glede na klinične indikacije, vključno z uporabo antiemetikov.

Prilagoditev odmerka

Lahko je potrebna začasna prekinitev zdravljenja in/ali zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja z zdravilom Ezmekly glede na individualno varnost in prenašanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Priporočena zmanjšanja odmerka so navedena v preglednici 2. Trajno ukinite zdravljenje pri bolnikih, ki ne morejo prenašati zdravila Ezmekly po enem zmanjšanju odmerka.

Preglednica 2: Priporočena zmanjšanja odmerka

Telesna površina (TP)	Zmanjšani odmerek	
	Zjutraj	Zvečer
0,40 do 0,69 m ²	1 mg enkrat na dan	
0,70 do 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 do 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Obravnava bolnikov v skladu z neželenimi učinki, povezanimi s tem zdravilom, je predstavljena v preglednici 3.

Preglednica 3: Priporočeno prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Izraženost neželenega učinka^a	Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Ezmekly
Toksičnost za oči (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Stopnja ≤ 2	Nadaljujte z zdravljenjem. Razmislite o oftalmoloških pregledih vsaka 2 tedna do 4 tedne do izboljšanja.
Stopnja ≥ 3	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Če pride do okrevanja v ≤ 14 dneh, nadaljujte z zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2). Če pride do okrevanja v > 14 dneh, razmislite o ukinitvi zdravljenja.
Asimptomatski odstop pigmentnega epitelijske mrežnice (RPED - retinal pigment epithelium detachment)	Nadaljujte z zdravljenjem. Oftalmološko oceno je treba opraviti vsake 3 tedne do izzvenenja.
Simptomatski RPED	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Okluzija mrežničnih žil (RVO - retinal vein occlusion)	Trajno ukinite zdravljenje.
Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF manj kot 20 % glede na izhodiščno vrednost, ki je višji od spodnje meje normalnih vrednosti	Nadaljujte z zdravljenjem.
Asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF 10 % ali več glede na izhodiščno vrednost, ki je nižji od spodnje meje normalnih vrednosti.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Za vsako absolutno zmanjšanje LVEF za 20 % ali več glede na izhodiščno vrednost.	Trajno ukinite zdravljenje.
Toksičnost za kožo (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 1 ali 2.	Nadaljujte z zdravljenjem.
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 2 ali 3, ki ga bolnik ne prenaša.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 3 ali 4.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	
Neželeni učinek stopnje 2 ali 3, ki ga bolnik ne prenaša	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Stopnja 4	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2). Razmislite o ukinitvi zdravljenja.

^a Splošna terminološka merila za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 5.0 (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0)

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, se prilagajanje odmerka ne priporoča. Kliničnih podatkov pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike se prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ne priporoča. Zdravila Ezmekly niso proučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCL} \geq 15$ do < 30 ml/min) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (ESRD - end stage renal disease), zato priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike se prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $> \text{ZMN}$ do $1,5 \times \text{ZMN}$ ali celokupni bilirubin $\leq \text{ZMN}$ in $\text{AST} > \text{ZMN}$) ne priporoča. Zdravila Ezmekly pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso proučili, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ezmekly pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ezmekly je namenjeno za peroralno uporabo.

Kapsule se lahko vzamejo skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Kapsule zdravila Ezmekly je treba pogoltniti cele skupaj s pitno vodo. Kapsule se ne smejo žvečiti, lomiti ali odpirati, da se zagotovi dajanje celotnega odmerka.

Za pediatrične bolnike starosti od 2 leti do < 6 let in za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih kapsul, je zdravilo Ezmekly na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 1 mg, ki jih je mogoče raztopiti v vodi. Za način uporabe glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Ezmekly disperzibilne tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnost za oči

Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli novih motnjah vida. Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezmekly v kliničnih študijah, so pogosto poročali o okluziji mrežničnih žil (RVO - retinal vein occlusion) in odstopu pigmentnega epitelijskega mrežnice (RPED - retinal pigment epithelial detachment) (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih, mladostnikih in odraslih je potrebna celovita oftalmološka ocena pred začetkom zdravljenja, v rednih intervalih med zdravljenjem ter ob vsakem poročanju bolnika o kakršnih koli novih ali poslabšanih spremembah vida, kot je zamegljen vid. Pri očesnih neželenih učinkih je treba zdravljenje z mirdametinibom začasno prekiniti, nato pa zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti zdravljenje, odvisno od izraženosti neželenega učinka. Pri diagnozi RVO je treba zdravljenje z mirdametinibom trajno ukiniti. Pri diagnozi simptomatskega RPED je treba zdravljenje z mirdametinibom začasno prekiniti, dokler se simptomi/težava ne izboljša(jo), in ob ponovnem začetku zdravljenja odmerek zmanjšati. Pri bolnikih z diagnozo RPED brez zmanjšane ostrine vida se

zdravljenje lahko nadaljuje, vendar naj se oftalmološka ocena izvede vsake 3 tedne, dokler se simptomi/težava ne izboljša(jo) (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF)

Asimptomatsko zmanjšanje LVEF ≥ 10 % glede na izhodišče se je pojavilo pri 16 % odraslih bolnikov in pri 27 % pediatričnih bolnikov v študiji ReNeu. Vsi primeri zmanjšane LVEF pri odraslih ali pediatričnih bolnikih v kliničnih študijah so bili asimptomatski (glejte poglavje 4.8).

Bolnikov z anamnezo zmanjšane LVEF ali izhodiščnim iztisnim deležem, ki je pod institucionalno spodnjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), niso proučili. Izjemno pomembno je, da se LVEF oceni s pomočjo ehokardiograma pred začetkom zdravljenja, da se določijo izhodiščne vrednosti, nato vsake 3 mesece prvo leto, pozneje pa glede na klinične indikacije. Pred začetkom zdravljenja morajo imeti bolniki iztisni delež nad institucionalno spodnjo mejo normalnih vrednosti (ZMN).

Zmanjšan LVEF se lahko obvladuje z začasno prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali trajno ukinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za kožo

V študiji ReNeu so poročali o kožnih neželenih učinkih, vključno z izpuščajem (akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji), suho kožo, srbenjem, ekcemom in spremembami las (glejte poglavje 4.8).

Bolniki naj se obrnejo na zdravnika ali medicinsko sestro, če imajo kakršne koli kožne reakcije. Podporno zdravljenje, na primer uporabo vlažilnih krem, je treba uvesti ob prvih znakih toksičnosti za kožo. Zdravljenje z mirdametinibom je treba začasno prekiniti, odmerek zmanjšati ali trajno ukiniti, odvisno od izraženosti neželenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za kancerogenost

Potencialnega tveganja za kancerogenost v kliničnem razponu izpostavljenosti pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Mirdametinib se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Tako moškim kot ženskam (v rodni dobi) je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko mirdametiniba

V študijah *in vitro* so ugotovili, da je mirdametinib podvržen presnovi s strani več encimov uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) in karboksil esteraze (CES - carboxyl esterase). Kliničnih študij, ki bi ocenjevale učinek močnega spodbujevalca in zaviralca teh encimov, niso izvedli. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi mirdametiniba z zdravili, za katera je znano, da bodisi spodbujajo bodisi zavirajo te encime: probenecid, diklofenak (zaviralca UGT), rifampicin (spodbujevalec UGT) (glejte poglavje 5.2).

Vplivi mirdametiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Hormonski kontraceptivi

Vpliva mirdametiniba na izpostavljenost sistemsko delujočim hormonskim kontraceptivom niso ocenili. Zato je treba ženskam, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, priporočiti uporabo dodatne pregradne metode (glejte poglavje 4.6).

Vplivi zdravil za zmanjšanje želodčne kisline na mirdametinib

Za kombinacijo mirdametiniba z zaviralci protonske črpalke, antacidi ali antagonisti receptorjev H_2 se ne pričakuje, da bi bila klinično pomembna, saj mirdametinib ne kaže raztapljanja, odvisnega od vrednosti pH. Zdravilo Ezmekly se lahko brez omejitev uporablja sočasno z zdravili, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu (npr. antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da zdravilo Ezmekly lahko škodi plodu in da naj se med prejetjem zdravila Ezmekly izogibajo zanositvi. Priporočljivo je, da se pred začetkom zdravljenja pri ženskah v rodni dobi opravi test nosečnosti. Bolnicam oziroma bolnikom (v reproduktivnem obdobju) je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev oziroma 3 mesece po zadnjem odmerku. Vpliva mirdametiniba na izpostavljenost sistemsko delujočim hormonskim kontraceptivom niso ocenili, zato je treba ženskam, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, priporočiti dodatno pregradno metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi mirdametiniba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Ezmekly se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če ženska bolnica ali ženska partnerka moškega bolnika, ki prejema zdravilo Ezmekly, zanosi, jo je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se mirdametinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Ezmekly prenehati z dojenjem in z njim ne nadaljevati še 1 teden po zadnjem odmerku.

Plodnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravilo Ezmekly zmanjša plodnost pri moških in ženskah v rodnem obdobju. Reverzibilnost učinkov na reproduktivne organe samcev in samic pri živalih ni znana (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu mirdametinib na plodnost pri ljudeh ni. Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ezmekly lahko ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z mirdametinibom so poročali o utrujenosti in zamegljenem vidu (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim pojavijo ti simptomi, naj bodo previdni pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V skupini odraslih bolnikov z NF1 so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje akneiformni dermatitis (83 %), driska (55 %), navzea (55 %), zvišana kreatin fosfokinaza v krvi (47 %), mišično-skeletna bolečina (41 %), bruhanje (37 %) in utrujenost (36 %). Neželeni učinki, ki so privedli do ukinitve zdravljenja pri > 1 odraslem bolniku, so bili akneiformni dermatitis, driska, navzea, izpuščaj in bruhanje. Poročali so o naslednjih resnih neželenih učinkih: bolečina v trebuhu (3 %), mišično-skeletna bolečina (1,3 %) in okluzija mrežničnih žil (1,3 %).

V skupini pediatričnih bolnikov z NF1 so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje zvišana kreatin fosfokinaza v krvi (59 %), driska (53 %), akneiformni dermatitis (43 %), mišično-skeletna bolečina (41 %), bolečina v trebuhu (40 %), bruhanje (40 %) in glavobol (36 %). Poročali so o naslednjem resnem neželenem učinku: mišično-skeletna bolečina (1,7 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnostni profil mirdametiniba so določili po oceni združene varnostne populacije 75 odraslih in 58 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli odmerek 2 mg/m² dvakrat na dan prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla. Ta skupina bolnikov je zajemala 114 bolnikov (58 odraslih, 56 otrok) v študiji ReNeu (ključni nabor podatkov) in 19 bolnikov (17 odraslih, 2 otroka) v študiji NF-106.

V skupini odraslih bolnikov (N = 75) je bila mediana celotnega trajanja zdravljenja z mirdametinibom 18,7 meseca (razpon: 0,4 do 45,6 meseca).

V skupini pediatričnih bolnikov (N = 58, vključno z 32 bolniki, starimi od ≥ 2 do 11 let) je bila mediana celotnega trajanja zdravljenja z mirdametinibom 21,9 meseca (razpon: 1,6 do 40,1 meseca).

V preglednici 4 so prikazani neželeni učinki, ugotovljeni v varnostni populaciji.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC – system organ class) po MedDRA. Znotraj vsakega SOC so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000).

Preglednica 4. Neželeni učinki, o katerih so poročali v varnostni populaciji

Organski sistem po MedDRA	Izraz MedDRA	Skupina odraslih bolnikov (N = 75)		Skupina pediatričnih bolnikov (N = 58)	
		Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več	Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več
Infekcijske in parazitske bolezni	paronihija	pogosti (3 %)	-	Zelo pogosti (33 %)	-
Bolezni živčevja	glavobol	Zelo pogosti (16 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (36 %)	Pogosti (2 %)
Očesne bolezni	zamegljen vid	Pogosti (9 %)	-	Pogosti (7 %)	-
	Okluzija mrežničnih žil	Pogosti (3 %)	Pogosti (1 %)	-	-
	RPED (odstop pigmentnega epitelija mrežnice)	Pogosti (1 %)	-	-	-
Bolezni prebavil	driska	Zelo pogosti (55 %)	-	Zelo pogosti (53 %)	Pogosti (5 %)
	navzea	Zelo pogosti (55 %)	-	Zelo pogosti (29 %)	-
	bruhanje	Zelo pogosti (37 %)	-	Zelo pogosti (40 %)	-
	bolečina v trebuhu ^a	Zelo pogosti (20 %)	Pogosti (4 %)	Zelo pogosti (40 %)	Pogosti (3 %)
	zaprtje	Zelo pogosti (19 %)	-	Zelo pogosti (10 %)	-
	suha usta	Pogosti (7 %)	-	-	-
	stomatitis ^b	Pogosti (5 %)	-	Zelo pogosti (19 %)	-
Bolezni kože in podkožja	akneiformni dermatitis, izpuščaj ^c	Zelo pogosti (83 %)	Pogosti (7 %)	Zelo pogosti (43 %)	Pogosti (2 %)
	suha koža	Zelo pogosti (17 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (33 %)	Pogosti (2 %)
	suha koža	Zelo pogosti (13 %)	-	Zelo pogosti (17 %)	-
	alopecija	Zelo pogosti (12 %)	-	Zelo pogosti (14 %)	-
	pruritus	Zelo pogosti (13 %)	-	Zelo pogosti (12 %)	-
	ekcem	Pogosti (3 %)	-	Zelo pogosti (14 %)	-
	spremembe barve las	Pogosti (1 %)	-	Zelo pogosti (12 %)	-
	nenormalna tekstura las	Pogosti (1 %)	-	Pogosti (5 %)	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina ^d	Zelo pogosti (41 %)	Pogosti (7 %)	Zelo pogosti (41 %)	Pogosti (2 %)

Organski sistem po MedDRA	Izraz MedDRA	Skupina odraslih bolnikov (N = 75)		Skupina pediatričnih bolnikov (N = 58)	
		Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več	Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	Zelo pogosti (36 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (12 %)	-
	periferni edem ^e	Zelo pogosti (12 %)	-	Pogosti (5 %)	-
Preiskave	zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi	Zelo pogosti (47 %)	Pogosti (3 %)	Zelo pogosti (59 %)	Pogosti (5 %)
	zvišane vrednosti AST	Zelo pogosti (16 %)	-	Pogosti (9 %)	-
	zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	Zelo pogosti (14 %)	-	Zelo pogosti (24 %)	-
	zmanjšan iztisni delež	Zelo pogosti (12 %)	-	Zelo pogosti (26 %)	Pogosti (2 %)
	zmanjšano število nevtrofilcev	Pogosti (8 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (30 %)	Zelo pogosti (11 %)
	zmanjšano število levkocitov	Pogosti (7 %)	-	Zelo pogosti (39 %)	-
	zvišane vrednosti ALT	Pogosti (7 %)	-	Zelo pogosti (21 %)	-

^a Bolečina v trebuhu vključuje bolečino v trebuhu in bolečino v zgornjem delu trebuha.

^b Stomatitis vključuje stomatitis, razjede v ustih, afte.

^c Izpuščaj vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, papule, makulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj.

^d Mišično-skeletna bolečina vključuje mišično-skeletno bolečino, mialgijo, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtu, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu, nekardiogeno bolečino v prsnem košu, artralgijo in bolečino v kosteh.

^e Periferni edem vključuje periferni edem, periferno oteklino.

Opis izbranih neželenih učinkov

Toksičnost za oči

V študiji ReNeu je bila okluzija mrežničnih žil (RVO) opažena pri 3 % odraslih bolnikov, vključno z RVO stopnje 3 pri 1,7 % bolnikov, ki je privedla do trajne ukinitve zdravljenja. Asimptomatski odstop pigmentnega epitelija mrežnice (RPED) stopnje 1 se je pojavil pri 1,7 % bolnikov in je bil obravnavan brez spremembe odmerka. O zamegljenem vidu je poročalo 12 % odraslih bolnikov. Mediani čas do prvega pojava toksičnosti za oči pri odraslih je bil 147 dni. Mediani čas do izzvenenja je bil 267 dni. Pri teh odraslih je 38 % bolnikov poročalo o izzvenenju svoje toksičnosti za oči, medtem ko je 25 % bolnikov poročalo o izboljšanju dogodkov s posledicami.

O zamegljenem vidu je poročalo 7 % pediatričnih bolnikov. Mediani čas do prvega pojava zamegljenega vida je bil 161 dni pri pediatričnih bolnikih. Mediani čas do izzvenenja je bil 29 dni. Vsi pediatrični bolniki so poročali o izzvenenju dogodkov zamegljenega vida (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF)

V študiji ReNeu so pri 16 % odraslih poročali o asimptomatskem zmanjšanju LVEF. Od teh bolnikov je samo eden poročal o LVEF < 50 %, kar je privedlo do prekinitve zdravljenja, ki ji je sledila vrnitev na normalne vrednosti. Od preostalih odraslih bolnikov z zmanjšanim LVEF je pet bolnikov imelo začasno prekinitve zdravljenja, en bolnik pa je imel zmanjšanje odmerka. Mediani čas do prvega

pojava zmanjšanja LVEF pri odraslih je bil 70 dni. Zmanjšan LVEF je izzvenel pri 89 % odraslih bolnikov.

V študiji ReNeu so pri 27 % pediatričnih bolnikov poročali o asimptomatskem zmanjšanju LVEF. Od teh bolnikov je eden poročal o LVEF < 50 %, ki se je vrnil na normalne vrednosti brez spremembe odmerka. En bolnik je imel zmanjšanje LVEF stopnje 3, ki je izzvenelo brez spremembe odmerka, medtem ko je drugi bolnik z zmanjšanjem LVEF stopnje 2 imel začasno prekinitev zdravljenja. Dogodki zmanjšanja LVEF pri preostalih 12 bolnikih so bili stopnje 2 in nobenega od teh dogodkov niso obravnavali s spremembo zdravljenja v študiji. Mediani čas do prvega pojava zmanjšanja LVEF pri pediatričnih bolnikih je bil 132 dni. Zmanjšan LVEF je izzvenel pri 67 % pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Toksičnost za kožo

V študiji ReNeu so se akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji pojavili pri 90 % odraslih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pri 9 % odraslih bolnikov, drugi izpuščaji stopnje 3 so se pojavili pri 1,7 % odraslih bolnikov. Izpuščaji so povzročili prekinitev zdravljenja pri 10 % odraslih bolnikov in zmanjšanje odmerka pri 10 % odraslih bolnikov. Mediani čas do prvega pojava izpuščajev je bil 9 dni pri odraslih bolnikih. Mediani čas do izginotja je bil 115 dni. Pri teh odraslih bolnikih je 33 bolnikov (64 %) poročalo o izginotju izpuščajev, 3 bolniki (6 %) o izginotju izpuščajev z zapleti, in 8 bolnikov (15 %) o tem, da se njihovi izpuščaji izboljšujejo.

V študiji ReNeu so se akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji pojavili pri 70 % pediatričnih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pri 1,8 % odraslih bolnikov, neakneiformni izpuščaji stopnje 3 so se pojavili pri 1,8 % odraslih bolnikov. Izpuščaji so povzročili prekinitev zdravljenja pri 4 % pediatričnih bolnikov in zmanjšanje odmerka pri 4 % pediatričnih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pogosteje pri bolnikih, starih od 12 let do 17 let, medtem ko so se drugi izpuščaji pojavili pogosteje pri bolnikih, starih od 2 leti do 11 let. Mediani čas do prvega pojava izpuščajev pri pediatričnih bolnikih je bil 15 dni. Mediani čas do izginotja je bil 155 dni. Od teh pediatričnih bolnikov je 27 bolnikov (69 %) poročalo o izginotju izpuščajev, 3 bolniki (8 %) pa so poročali, da se njihovi izpuščaji izboljšujejo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Mišično-skeletna bolečina

V študiji ReNeu je 41 % odraslih in 41 % pediatričnih bolnikov poročalo o mišično-skeletni bolečini (vključno z mišično-skeletno bolečino, mialgijo, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtu, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu, nekardiogeno bolečino v prsnem košu, artralgiijo in bolečino v kosteh). Sočasno uporabljena zdravila za zdravljenje mišično-skeletne bolečine so vključevala nesteroidna protivnetna zdravila, neopioidne analgetike in glukokortikoide. Zdravite mišično-skeletno bolečino skladno s kliničnimi indikacijami.

Zvišane vrednosti AST in ALT

V študiji ReNeu so spremembe laboratorijskih izvidov v smeri zvišanih vrednosti ALT opazili pri 9 % odraslih in 21 % pediatričnih bolnikov. Spremembe laboratorijskih izvidov v smeri zvišanih vrednosti AST opazili pri 18 % odraslih in 9 % pediatričnih bolnikov. Vsi dogodki so bili blagi do zmerni po izraženosti; o dogodkih stopnje 3 niso poročali. Zvišanje vrednosti ALT in AST ni privedlo do nobenih trajnih ukinitov zdravljenja, zmanjšanj odmerka ali začasnih prekinitev zdravljenja. Spremljajte in obravnavajte zvišanja vrednosti ALT in AST skladno s kliničnimi indikacijami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov ter jih po potrebi podporno zdraviti, z ustreznim spremljanjem. Dializa je neučinkovita pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK), oznaka ATC: L01EE05

Mehanizem delovanja

Mirdametinib je selektivni, nekompetitivni zaviralec mitogen-aktivirane protein kinaze 1 in 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokira aktivnost MEK ter pot z RAS (»rat sarcoma«) hitro pospešenega fibrosarkoma (RAF - rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK. Tako zaviranje MEK blokira proliferacijo in preživetje tumorskih celic, v katerih je aktivirana pot RAF-MEK-zunajcelično povezane kinaze (ERK - extracellular related kinase).

Klinična učinkovitost

Učinkovitost mirdametiniba so ocenili pri 114 bolnikih v študiji ReNeu, multicentrični, odprti, enokraki študiji faze 2 pri bolnikih starosti ≥ 2 leti, s simptomatskimi neoperabilnimi NF1-PN, ki so povzročali pomembno obolevnost. Neoperabilni PN je bil opredeljen kot PN, ki ga ni mogoče popolnoma kirurško odstraniti brez tveganja za pomembno obolevnost zaradi: obdajanja ali tesne bližine vitalnih struktur, invazivnosti ali visoke vaskularnosti PN. Bolniki so prejeli zdravilo Ezmekly v odmerku 2 mg/m² peroralno dvakrat na dan prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zdravilo Ezmekly je prejelo skupno 58 odraslih bolnikov. Mediana starost je bila 34,5 leta (razpon od 18 let do 69 let); 85 % je bilo belcev, 64 % žensk in 3,4 % je bilo starejših od 65 let. Približno polovica bolnikov (53 %) je imela napredujoč PN ob vstopu v študijo, 48 % jih je imelo tumor v glavi in vratu, 69 % bolnikov pa je imelo predhodno operacijo. Vsi bolniki so imeli pomembne obolevnosti. Obolevnosti, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolečina (90 %), iznakaženost ali večja deformacija (52 %) ter motnje motorike (40 %).

Zdravilo Ezmekly je prejelo skupno 56 pediatričnih bolnikov; 57 % jih je bilo starih od 2 leti do 11 let in 43 % jih je bilo starih od 12 let do 17 let. Povprečna starost je bila 10,0 leta (razpon od 2 leti do 17 let); 66 % je bilo belcev in 54 % jih je bilo ženskega spola. Polovica udeležencev (50 %) je imela tumor v glavi in vratu, večina udeležencev je imela napredujoč PN ob vstopu v študijo (63 %) in 36 % jih je imelo predhodno operacijo. Večina bolnikov (96 %) je imela pomembne obolevnosti. Obolevnosti, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolečina (70 %), iznakaženost ali večja deformacija (50 %) ter motnje motorike (27 %).

Primarni cilj učinkovitosti je bila potrjena objektivna stopnja odziva (ORR - objective response rate), opredeljena kot odstotek bolnikov z popolnim odzivom (izginotje ciljnega PN) ali potrjenim delnim odzivom (≥ 20 % zmanjšanje volumna PN, potrjeno na zaporednih ocenah tumorja približno vsake štiri cikle v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja). Status odziva tumorja je bil ocenjen s strani slepljenega neodvisnega centralnega pregleda (BICR - blinded independent central review) približno vsake štiri cikle z uporabo volumetrične analize slikanja z magnetno resonanco (MRI - magnetic resonance imaging). Objektivna stopnja odziva je bila ocenjena v skladu z merili za oceno odziva pri neurofibromatozi in švanomatozi (REiNS - Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis), in sicer z dvema zaporednima ocenama delnega odziva ali popolnega odziva s strani BICR v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja.

Sekundarni cilj učinkovitosti je bil določiti trajanje odziva pri bolnikih, ki so dosegli potrjen objektivni odziv.

Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 5. Mediani čas do pojava odziva je bil 7,8 meseca (razpon: 4,0 meseca do 19,0 meseca) pri odrasli kohorti in 7,9 meseca (razpon: 4,1 meseca do 18,8 meseca) za pediatrično kohorto. Mediano trajanje odziva ni bilo doseženo za nobeno od kohort.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti v študiji ReNeu

	Odrasli (N = 58)	Pediatrični bolniki (N = 56)
Potrjena stopnja objektivnega odziva po REiNS s strani BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95-% IZ ^c	(29; 55)	(38; 65)
Potrjen popoln odziv, n (%)	0	0
Potrjen delni odziv, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Trajanje odziva		
DoR $\geq$ 12 mesecev ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR $\geq$ 24 mesecev ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; BICR = slepljen neodvisni centralni pregled; REiNS = merila za oceno odziva pri nevrofibromatozi in švanomatozi; DoR = trajanje odziva

^a Potrjen objektivni odziv je bil opredeljen kot dve zaporedni oceni delnega odziva ali popolnega odziva s strani BICR v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja.

^b Bolniki, ki niso imeli ocen z MRI po izhodišču ali potrjenega objektivnega odziva, so bili obravnavani kot neodzivni.

^c Pridobljeno s pristopom po Clopper-Pearson.

^d Trajanje odziva (presečni datum zbiranja podatkov - junij 2024) je bilo ocenjeno s pristopom po Kaplan-Meier.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij za eno ali več podskupin pediatrične populacije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko mirdametiniba so proučili pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z NF1-PN in bolnikih z napredovalim rakom.

Absorpcija

Po večkratnih peroralnih odmerkih 2 mg/m² dvakrat na dan je bila geometrična sredina (geometrični % koeficienta variacije (CV - coefficient of variation)) C_{max} oziroma AUC_{last} pri odraslih udeležencih z NF1-PN 188 ng/ml (52 %) oziroma 431 ng × h/ml (43 %). Po peroralnem dajanju je mirdametinib dosegel najvišje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (T_{max}) približno eno uro po odmerku.

Vpliv hrane

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je pri enkratnem odmerku 20 mg sočasno dajanje mirdametiniba z obilnim obrokom, bogatim z maščobami in kalorijami, povzročilo 43 % nižjo C_{max} , medtem ko se površina pod krivuljo (AUC - area under the curve) koncentracija-čas ni bistveno spremenila (AUC_{inf} se je zmanjšala za 7 %). Čas do nastopa najvišje koncentracije (T_{max}) se je podaljšal za približno 3 ure. Vpliv na C_{max} ne velja za klinično pomembnega zaradi odsotnosti učinka na celokupno izpostavljenost.

Porazdelitev

Po enkratnem peroralnem odmerku 4 mg [^{14}C]mirdametiniba pri zdravih prostovoljcih je bil povprečni navidezni volumen porazdelitve mirdametiniba 255 l. Vezava na beljakovine v človeški plazmi je > 99 %. Mirdametinib se večinoma veže na človeški serumski albumin (> 99 %). Vezava na $\alpha 1$ -kislinski glikoprotein (AAG - $\alpha 1$ -acid glycoprotein) je znašala od 17,2 % do 54,3 %. Razmerje med krvjo in plazmo pri mirdametinibu znaša 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinib se v veliki meri presnavlja prek glukuronidacije, hidrolize in oksidacije prek encimov uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) oziroma karboksil esteraze (CES), pri čemer nastajata presnovka M22 (sekundarni O-glukuronidni presnovek) oziroma M15 (presnovek karboksilne kisline). Manj kot 10 % se izloči nespremenjenega.

Interakcije

Vpliv mirdametiniba na encime CYP450

Mirdametinib, M15 in M22 niso *in vitro* zaviralci CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Mirdametinib in M22 ne zavirata CYP2C8 ali CYP2C9. M15 je *in vitro* zaviralec CYP2C8 in CYP2C9, vendar pa je potencial za zaviranje pri klinično relevantnih koncentracijah majhen. Mirdametinib ni *in vitro* spodbujevalec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19. Mirdametinib je *in vitro* spodbujevalec CYP3A4, vendar pa je potencial za spodbujanje CYP3A4 pri klinično relevantnih koncentracijah majhen.

Vpliv mirdametiniba na UDP-glukuronoziltransferazo (UGT)

Mirdametinib ni *in vitro* zaviralec izooblik UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 in UGT2B15 pri klinično relevantnih koncentracijah. M15 ni bil *in vitro* zaviralec izooblik UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ali UGT2B17. M15 je *in vitro* zaviralec UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, vendar pa je potencial za zaviranje pri klinično relevantnih koncentracijah majhen.

Vpliv mirdametiniba na prenašalce zdravil

Mirdametinib in M15 *in vitro* ne zavirata prenašalcev za odpornost pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

M22 *in vitro* ne zavira prenašalcev P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K. Na podlagi študij *in vitro* M22 zavira BCRP, OATP1B1 in OATP2B1, vendar pa kliničnega pomena teh učinkov ni mogoče določiti zaradi negotovosti v zvezi z najvišjimi plazemskimi koncentracijami M22 in njegovo vezavo na beljakovine.

Na podlagi študij *in vitro* je mirdametinib substrat za prenašalce BCRP in P-gp, M15 pa je substrat za BCRP, vendar najverjetneje nista klinično pomembna.

Izločanje

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je po enkratnem odmerku 4 mg radioaktivno označenega mirdametiniba bilo 68 % odmerka izločenega v urinu (0,7 % nespremenjenega), medtem ko je bilo 27 % izločenega v blatu (8,7 % nespremenjenega v urinu in blatu). Povprečni končni razpolovni čas je bil 28 ur. Navidezni sistemski očistek (CL/F) je 6,34 l/h.

Linearnost

Izpostavljenosti mirdametinibu, merjene s C_{max} in AUC_{tau} , so se običajno zvečala sorazmerno z odmerkom v razponu od 1 mg enkrat na dan/dvakrat na dan do 30 mg dvakrat na dan. Linearno razmerje med odmerkom in izpostavljenostjo je bilo potrjeno s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami v razponu odmerkov od 1 mg do 20 mg mirdametiniba dvakrat na dan. Povprečno razmerje kopičenja se je gibalo med 1,1 in 1,9 pri odmerkih od 1 mg do 30 mg.

Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z NF1-PN se v povprečju dosežejo približno 6 dni po ponavljajočem se dajanju.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (od 2 letu do 86 let), spol in rasa (72 % belcev, 11 % črne rase ali Afroameričanov in 12 % Azijcev) ne vplivajo pomembno na farmakokinetiko mirdametiniba.

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (ESRD - end stage renal disease) ni na voljo.

Bolniki z očiščkom kreatinina, ki kaže na blago ali zmerno okvaro ledvic, so sodelovali v kliničnih študijah z mirdametinibom. Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da blaga ali zmerna okvara ledvic (ocenjena na podlagi očiščka kreatinina) ne vpliva na izpostavljenost mirdametinibu.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter ne kažejo na pomembne učinke na izpostavljenost.

Pediatrska populacija

Farmakokinetični profil pri otrocih je podoben kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Genotoksičnost/kancerogenost

Mirdametinib ni bil genotoksičen na testu reverzних mutacij bakterij (Ames) ali na testu kromosomskih aberacij v humanih limfocitih *in vitro*, vendar pa so bili rezultati v študiji mikronukleusov *in vivo* in študiji kromosomskih aberacij *in vivo* pri podganah nejasni. Tveganja za genotoksičnost v kliničnem razponu izpostavljenosti pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti.

Mirdametinib pri transgenih miših pri odmerku 5 mg/kg/dan (3-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh) ni bil kancerogen. Ker tveganja za genotoksičnost pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti pri klinični izpostavljenosti in ker je bila 2-letna študija kancerogenosti na podganah izvedena pri izpostavljenostih, ki so nižje od klinične izpostavljenosti, tveganja za kancerogenost ni bilo mogoče izključiti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V študijah peroralne toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in psih, ki so trajale do 3 mesece, so bile glavne toksičnosti zaradi zaviranja MEK na koži v prebavilih pri odmerkih, ki so bili manjši od izpostavljenosti pri ljudeh. V študiji z mirdametinibom, ki je trajala 3 mesece, v kateri so podganam dajali mirdametinib v odmerkih, približno enakovrednih izpostavljenosti pri ljudeh, so se pri podganah pojavile displazije v epifiznem rastnem hrustancu stegenice, hipocelularnost kostnega mozga v metafizi dolgih kosti ter odebelitev trabekul kosti v metafizi dolgih kosti. Samci podgan so bili bolj občutljivi na te učinke. Ti učinki na kosti niso bili opaženi pri drugih živalskih vrstah (psi, opice ali miši). Reverzibilnosti displazije v epifiznem rastnem hrustancu niso ocenili. Pri podganah so v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so bili nižji od izpostavljenosti pri ljudeh, opazili sistemsko mineralizacijo in očesne spremembe (zamegljenost roženice ter atrofijo ali tanjšanje epitelija roženice). Zvišanja vrednosti jetrnih encimov (pri podganah) in hepatocelularno nekrozo (pri podganah, miših in psih) so opazili pri izpostavljenosti, podobni klinični izpostavljenosti. V 2-tedenski študiji pri opicah cynomolgus so opazili toksičnost za žolčnik pri izpostavljenosti, ki je bila večja od 2,5-kratnika izpostavljenosti pri ljudeh.

V 3-mesečni študiji na psih so opazili učinke na centralni živčni sistem pri izpostavljenostih, ki so ustrezale približno 1,5-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh; ti učinki pri psih, vključno z oslabljenim ravnotežjem in tremorji, so bili reverzibilni, mikroskopskega korelata pa ni bilo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

V študiji plodnosti na samcih in samicah podgan mirdametinib pri odmerku do 1,0 mg/kg/dan (približno enakovrednem izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku na podlagi AUC) ni vplival na paritveno uspešnost ali plodnost pri obeh spolih. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah je mirdametinib pri odmerkih $\geq 0,3$ mg/kg/dan (0,5-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh) povzročil zmanjšanje mase jajčnikov in zvečanje folikularnih cist, povezanih z zmanjšanjem števila rumenih teles, ter hipocelularnost mod in zmanjšanje mase obmodkov pri odmerku 1 mg/kg/dan (2,1-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh).

V predkliničnih študijah toksičnosti za razvoj zarodka in ploda pri brejih podganah in kuncih je peroralno dajanje mirdametiniba povzročilo izgubo po implantaciji (zgodnje in pozne resorpcije) ter zmanjšanje telesne mase ploda pri izpostavljenostih, ki so bile nižje od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku. V predhodni študiji na podganah je en plod imel malformacije okončin pri odmerkih, ki so bili 3,6-krat višji od priporočenega odmerka pri ljudeh. Dokončnih študij razvoja zarodka in ploda ter študij prednatalnega in postnatalnega razvoja z mirdametinibom niso izvedli.

Fototoksičnost

Rezultati na testu fototoksičnosti na mišjih fibroblastih z mirdametinibom *in vitro* so bili nejasni pri bistveno višjih koncentracijah od kliničnih izpostavljenosti, pri čemer se mirdametinib ni zadrževal v koži ali očeh podgan, kar kaže, da je tveganje za fototoksičnost pri bolnikih, ki jemljejo mirdametinib, majhno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
briljantno modro FCF (E133)

Črnilo za tisk

kalijev hidroksid (E525)
propilenglikol (E1520)
prečiščena voda
šelak (E904)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

42 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko, varno za otroke, in indukcijskim tesnilom iz aluminijaste folije.

1-mg trde kapsule so na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno plastenko z 42 kapsulami.

2-mg trde kapsule so na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno plastenko z 42 kapsulami ali

84 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1 mg mirdametiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Ovalne, bele do umazano bele disperzibilne tablete (približno 6 mm × 9 mm) z vtisnjenim napisom »S« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ezmekly kot monoterapija je indicirano za zdravljenje simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih neurofibromov (PN) pri pediatričnih in odraslih bolnikih z neurofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 2 leti in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ezmekly mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnozi in zdravljenju bolnikov s tumorji, povezanimi z NF1.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Ezmekly je 2 mg/m² telesne površine (TP), dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur) prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla. Največji odmerek je 4 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 1).

Zdravilo Ezmekly je na voljo tudi v obliki trdih kapsul. Priporočljivo je, da se disperzibilne tablete uporabljajo pri bolnikih, starih od 2 leti do < 6 let, ter pri odraslih, ki ne morejo pogoltniti celih kapsul. Priporočenega odmerka za bolnike s TP manj kot 0,40 m² niso določili.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek na podlagi telesne površine

Telesna površina (TP)	Priporočeni odmerek
0,40 do 0,69 m ²	1 mg dvakrat na dan
0,70 do 1,04 m ²	2 mg dvakrat na dan
1,05 do 1,49 m ²	3 mg dvakrat na dan
≥ 1,50 m ²	4 mg dvakrat na dan

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Ezmekly naj se nadaljuje do napredovanja pleksiformnih nevrofibromov ali razvoja nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščen odmerek

Če se odmerek zdravila Ezmekly izpusti, se ne sme vzeti dodaten odmerek. Bolnik naj nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Bruhanje

Če se pojavi bruhanje po jemanju odmerka zdravila Ezmekly, se ne sme vzeti dodaten odmerek. Bolnik naj nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom. Obravnavajte dogodke bruhanja glede na klinične indikacije, vključno z uporabo antiemetikov.

Prilagoditev odmerka

Lahko je potrebna začasna prekinitev zdravljenja in/ali zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja z zdravilom Ezmekly glede na individualno varnost in prenašanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Priporočena zmanjšanja odmerka so navedena v preglednici 2. Trajno ukinite zdravljenje pri bolnikih, ki ne morejo prenašati zdravila Ezmekly po enem zmanjšanju odmerka.

Preglednica 2: Priporočena zmanjšanja odmerka

Telesna površina (TP)	Zmanjšani odmerek	
	Zjutraj	Zvečer
0,40 do 0,69 m ²	1 mg enkrat na dan	
0,70 do 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 do 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Obravnava bolnikov v skladu z neželenimi učinki, povezanimi s tem zdravilom, je predstavljena v preglednici 3.

Preglednica 3: Priporočeno prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Izraženost neželenega učinka^a	Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Ezmekly
Toksičnost za oči (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Stopnja ≤ 2	Nadaljujte z zdravljenjem. Razmislite o oftalmoloških pregledih vsaka 2 tedna do 4 tedne do izboljšanja.
Stopnja ≥ 3	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Če pride do okrevanja v ≤ 14 dneh, nadaljujte z zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2). Če pride do okrevanja v > 14 dneh, razmislite o ukinitvi zdravljenja.
Asimptomatski odstop pigmentnega epitelija mrežnice (RPED - retinal pigment epithelium detachment) katere koli stopnje	Nadaljujte z zdravljenjem. Oftalmološko oceno je treba opraviti vsake 3 tedne do izzvenenja.
Simptomatski RPED	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Okluzija mrežničnih žil (RVO - retinal vein occlusion)	Trajno ukinite zdravljenje.
Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF manj kot 20 %, ki je višji od spodnje meje normalnih vrednosti	Nadaljujte z zdravljenjem.
Asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF 10 % ali več glede na izhodiščno vrednost, ki je nižji od spodnje meje normalnih vrednosti.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Za vsako absolutno zmanjšanje LVEF za 20 % ali več glede na izhodiščno vrednost.	Trajno ukinite zdravljenje.
Toksičnost za kožo (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 1 ali 2.	Nadaljujte z zdravljenjem.
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 2 ali 3, ki ga bolnik ne prenaša.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Akneiformni dermatitis ali neakneiformni izpuščaj stopnje 3 ali 4.	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	
Neželeni učinek stopnje 2 ali 3, ki ga bolnik ne prenaša	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2).
Stopnja 4	Začasno prekinite zdravljenje do izboljšanja. Ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 2). Razmislite o ukinitvi zdravljenja.

^a Splošna terminološka merila za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 5.0 (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0)

Posebne populacije*Starejši*

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, se prilagajanje odmerka ne priporoča. Kliničnih podatkov pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike se prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ne priporoča. Zdravila Ezmekly niso proučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCL} \geq 15$ do < 30 ml/min) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (ESRD - end stage renal disease), zato priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike se prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $> \text{ZMN}$ do $1,5 \times \text{ZMN}$ ali celokupni bilirubin $\leq \text{ZMN}$ in $\text{AST} > \text{ZMN}$) ne priporoča. Zdravila Ezmekly pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso proučili, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ezmekly pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ezmekly je namenjeno za peroralno uporabo.

Disperzibilne tablete se lahko vzamejo skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Disperzibilne tablete zdravila Ezmekly se lahko pogoltnejo cele, če odmerjanje celih disperzibilnih tablet ni mogoče, pa se lahko disperzibilne tablete raztopijo v vodi pred peroralno uporabo prek lončka za odmerjanje. Peroralno suspenzijo zdravila Ezmekly je mogoče dati tudi prek enteralne sonde za hranjenje. Glejte poglavje 6.6 za navodila o pripravi in dajanju peroralne suspenzije.

Zdravilo Ezmekly je na voljo tudi v obliki kapsul. Priporočljivo je, da se disperzibilne tablete uporabljajo pri bolnikih, od 2 leti do < 6 let, ter pri odraslih, ki ne morejo pogoltniti celih kapsul.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnost za oči

Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli novih motnjah vida. Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezmekly v kliničnih študijah, so pogosto poročali o okluziji mrežničnih žil (RVO - retinal vein occlusion) in odstopu retinalnega pigmentnega epitelijskega (RPED - retinal pigment epithelial detachment) (glejte poglavje 4.8).

Pri otrocih, mladostnikih in odraslih je potrebna celovita oftalmološka ocena pred začetkom zdravljenja, v rednih intervalih med zdravljenjem ter ob vsakem poročanju bolnika o kakršnih koli novih ali poslabšanih spremembah vida, kot je zamegljen vid. Pri očesnih neželenih učinkih je treba zdravljenje z mirdametinibom začasno prekiniti, nato pa zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti zdravljenje, odvisno od izraženosti neželenega učinka. Pri diagnozi RVO je treba zdravljenje z mirdametinibom trajno ukiniti. Pri diagnozi simptomatskega RPED je treba zdravljenje z mirdametinibom začasno prekiniti, dokler se simptomi/težava ne izboljša(jo), in ob ponovnem začetku zdravljenja odmerek zmanjšati. Pri bolnikih z diagnozo RPED brez zmanjšane ostrine vida se zdravljenje lahko nadaljuje, vendar naj se oftalmološka ocena izvede vsake 3 tedne, dokler se simptomi/težava ne izboljša(jo) (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF)

Asimptomatsko zmanjšanje LVEF $\geq 10\%$ glede na izhodišče se je pojavilo pri 16 % odraslih bolnikov in pri 27 % pediatričnih bolnikov v študiji ReNeu. Vsi primeri zmanjšane LVEF pri odraslih ali pediatričnih bolnikih v kliničnih študijah so bili asimptomatski (glejte poglavje 4.8).

Bolnikov z anamnezo zmanjšane LVEF ali izhodiščnim iztisnim deležem, ki je pod institucionalno spodnjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), niso proučili. Izjemno pomembno je, da se LVEF oceni s pomočjo ehokardiograma pred začetkom zdravljenja, da se določijo izhodiščne vrednosti, nato vsake 3 mesece prvo leto, pozneje pa glede na klinične indikacije. Pred začetkom zdravljenja morajo imeti bolniki iztisni delež nad institucionalno spodnjo mejo normalnih vrednosti (ZMN).

Zmanjšan LVEF se lahko obvladuje z začasno prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali trajno ukinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za kožo

V študiji ReNeu so poročali o kožnih neželenih učinkih, vključno z izpuščajem (akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji), suho kožo, srbenjem, ekcemom in spremembami las (glejte poglavje 4.8).

Bolniki naj se obrnejo na zdravnika ali medicinsko sestro, če imajo kakršne koli kožne reakcije. Podporno zdravljenje, na primer uporabo vlažilnih krem, je treba uvesti ob prvih znakih toksičnosti za kožo. Zdravljenje z mirdametinibom je treba začasno prekiniti, odmerek zmanjšati ali trajno ukiniti, odvisno od izraženosti neželenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za kancerogenost

Potencialnega tveganja za kancerogenost v kliničnem razponu izpostavljenosti pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Mirdametinib se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Tako moškim kot ženskam (v rodni dobi) je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko mirdametiniba

V študijah *in vitro* so ugotovili, da je mirdametinib podvržen presnovi s strani več encimov uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) in karboksil esteraze (CES - carboxyl esterase). Kliničnih študij, ki bi ocenjevale učinek močnega spodbujevalca in zaviralca teh encimov, niso izvedli. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi mirdametiniba z zdravili, za katera je znano, da bodisi spodbujajo bodisi zavirajo te encime: probenecid, diklofenak (zaviralca UGT), rifampicin (spodbujevalec UGT) (glejte poglavje 5.2).

Vplivi mirdametiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Hormonski kontraceptivi

Vpliva mirdametiniba na izpostavljenost sistemsko delujočim hormonskim kontraceptivom niso ocenili. Zato je treba ženskam, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, priporočiti uporabo dodatne pregradne metode (glejte poglavje 4.6).

Vplivi zdravil za zmanjšanje želodčne kisline na mirdametinib

Za kombinacijo mirdametiniba z zaviralci protonske črpalke, antacidi ali antagonisti receptorjev H_2 se ne pričakuje, da bi bila klinično pomembna, saj mirdametinib ne kaže raztapljanja, odvisnega od vrednosti pH. Zdravilo Ezmekly se lahko brez omejitev uporablja sočasno z zdravili, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu (npr. antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da zdravilo Ezmekly lahko škodi plodu in da naj se med prejetjem zdravila Ezmekly izogibajo zanositvi. Priporočljivo je, da se pred začetkom zdravljenja pri ženskah v rodni dobi opravi test nosečnosti. Bolnicam oziroma bolnikom (v reproduktivnem obdobju) je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev oziroma 3 mesece po zadnjem odmerku. Vpliva mirdametiniba na izpostavljenost sistemsko delujočim hormonskim kontraceptivom niso ocenili, zato je treba ženskam, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, priporočiti dodatno pregradno metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi mirdametiniba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Ezmekly se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če ženska bolnica ali ženska partnerka moškega bolnika, ki prejema zdravilo Ezmekly, zanosi, jo je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se mirdametinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Ezmekly prenehati z dojenjem in z njim ne nadaljevati še 1 teden po zadnjem odmerku.

Plodnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravilo Ezmekly zmanjša plodnost pri moških in ženskah v rodnem obdobju. Reverzibilnost učinkov na reproduktivne organe samcev in samic pri živalih ni znana (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu mirdametinib na plodnost pri ljudeh ni. Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ezmekly lahko ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z mirdametinibom so poročali o utrujenosti in zamegljenem vidu (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim pojavijo ti simptomi, naj bodo previdni pri vožnji ali uporabi strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V skupini odraslih bolnikov z NF1 so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje akneiformni dermatitis (83 %), driska (55 %), navzea (55 %), zvišana kreatin fosfokinaza v krvi (47 %), mišično-skeletna bolečina (41 %), bruhanje (37 %) in utrujenost (36 %). Neželeni učinki, ki so privedli do ukinitve zdravljenja pri > 1 odraslem bolniku, so bili akneiformni dermatitis, driska, navzea, izpuščaj in bruhanje. Poročali so o naslednjih resnih neželenih učinkih: bolečina v trebuhu (3 %), mišično-skeletna bolečina (1,3 %) in okluzija mrežničnih žil (1,3 %).

V skupini pediatričnih bolnikov z NF1 so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje zvišana kreatin fosfokinaza v krvi (59 %), driska (53 %), akneiformni dermatitis (43 %), mišično-skeletna bolečina (41 %), bolečina v trebuhu (40 %), bruhanje (40 %) in glavobol (36 %). Poročali so o naslednjem resnem neželenem učinku: mišično-skeletna bolečina (1,7 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnostni profil mirdametiniba so določili po oceni združene varnostne populacije 75 odraslih in 58 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli odmerek 2 mg/m² dvakrat na dan prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla. Ta skupina bolnikov je zajemala 114 bolnikov (58 odraslih, 56 otrok) v študiji ReNeu (ključni nabor podatkov) in 19 bolnikov (17 odraslih, 2 otroka) v študiji NF-106.

V skupini odraslih bolnikov (N = 75) je bila mediana celotnega trajanja zdravljenja z mirdametinibom 18,7 meseca (razpon: 0,4 do 45,6 meseca).

V skupini pediatričnih bolnikov (N = 58, vključno z 32 bolniki, starimi od ≥ 2 do 11 let je bila mediana celotnega trajanja zdravljenja z mirdametinibom 21,9 meseca (razpon: 1,6 do 40,1 meseca).

V preglednici 4 so prikazani neželeni učinki, ugotovljeni v varnostni populaciji.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC – system organ class) po MedDRA. Znotraj vsakega SOC so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000).

Preglednica 4. Neželeni učinki, o katerih so poročali v varnostni populaciji

Organski sistem po MedDRA	Izraz MedDRA	Skupina odraslih bolnikov (N = 75)		Skupina pediatričnih bolnikov (N = 58)	
		Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več	Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več
Infekcijske in parazitske bolezni	paronihija	Pogosti (3 %)	-	Zelo pogosti (33 %)	-
Bolezni živčevja	glavobol	Zelo pogosti (16 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (36 %)	Pogosti (2 %)
Očesne bolezni	zamegljen vid	Pogosti (9 %)	-	Pogosti (7 %)	-
	Okluzija mrežničnih žil	Pogosti (3 %)	Pogosti (1 %)	-	-
	RPED (odstop pigmentnega epitelija mrežnice)	Pogosti (1 %)	-	-	-
Bolezni prebavil	driska	Zelo pogosti (55 %)	-	Zelo pogosti (53 %)	Pogosti (5 %)
	navzea	Zelo pogosti (55 %)	-	Zelo pogosti (29 %)	-
	bruhanje	Zelo pogosti (37 %)	-	Zelo pogosti (40 %)	-
	bolečina v trebuhu ^a	Zelo pogosti (20 %)	Pogosti (4 %)	Zelo pogosti (40 %)	Pogosti (3 %)
	zaprtje	Zelo pogosti (19 %)	-	Zelo pogosti (10 %)	-
	suha usta	Pogosti (7 %)	-	-	-
	stomatitis ^b	Pogosti (5 %)	-	Zelo pogosti (19 %)	-
Bolezni kože in podkožja	akneiformni dermatitis,	Zelo pogosti (83 %)	Pogosti (7 %)	Zelo pogosti (43 %)	Pogosti (2 %)
	izpuščaj ^c	Zelo pogosti (17 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (33 %)	Pogosti (2 %)
	suha koža	Zelo pogosti (13 %)	-	Zelo pogosti (17 %)	-
	alopecija	Zelo pogosti (12 %)	-	Zelo pogosti (14 %)	-

Organski sistem po MedDRA	Izraz MedDRA	Skupina odraslih bolnikov (N = 75)		Skupina pediatričnih bolnikov (N = 58)	
		Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več	Celokupna pogostnost (vse stopnje CTCAE)	Pogostnost CTCAE stopnja 3 in več
	pruritus	Zelo pogosti (13 %)	-	Zelo pogosti (12 %)	-
	ekcem	Pogosti (3 %)	-	Zelo pogosti (14 %)	-
	spremembe barve las	Pogosti (1 %)	-	Zelo pogosti (12 %)	-
	nenormalna tekstura las	Pogosti (1 %)	-	Pogosti (5 %)	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina ^d	Zelo pogosti (41 %)	Pogosti (7 %)	Zelo pogosti (41 %)	Pogosti (2 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	Zelo pogosti (36 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (12 %)	-
	periferni edem ^e	Zelo pogosti (12 %)	-	Pogosti (5 %)	-
Preiskave	zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi	Zelo pogosti (47 %)	Pogosti (3 %)	Zelo pogosti (59 %)	Pogosti (5 %)
	zvišane vrednosti AST	Zelo pogosti (16 %)	-	Pogosti (9 %)	-
	zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	Zelo pogosti (14 %)	-	Zelo pogosti (24 %)	-
	zmanjšan iztisni delež	Zelo pogosti (12 %)	-	Zelo pogosti (26 %)	Pogosti (2 %)
	zmanjšano število nevtrofilcev	Pogosti (8 %)	Pogosti (1 %)	Zelo pogosti (30 %)	Zelo pogosti (11 %)
	zmanjšano število levkocitov	Pogosti (7 %)	-	Zelo pogosti (39 %)	-
	zvišane vrednosti ALT	Pogosti (7 %)	-	Zelo pogosti (21 %)	-

^a Bolečina v trebuhu vključuje bolečino v trebuhu in bolečino v zgornjem delu trebuha.

^b Stomatitis vključuje stomatitis, razjede v ustih, afte.

^c Izpuščaj vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, papule, makulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj.

^d Mišično-skeletna bolečina vključuje mišično-skeletno bolečino, mialgijo, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtu, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu, nekardiogeno bolečino v prsnem košu, artralgijo in bolečino v kosteh.

^e Periferni edem vključuje periferni edem, periferno oteklino.

Opis izbranih neželenih učinkov

Toksičnost za oči

V študiji ReNeu je bila okluzija mrežničnih žil (RVO) opažena pri 3 % odraslih bolnikov, vključno z RVO stopnje 3 pri 1,7 % bolnikov, ki je privedla do trajne ukinitve zdravljenja. Asimptomatski odstop pigmentnega epitelija mrežnice (RPED) stopnje 1 se je pojavil pri 1,7 % bolnikov in je bil obravnavan brez spremembe odmerka. O zamegljenem vidu je poročalo 12 % odraslih bolnikov. Mediani čas do prvega pojava toksičnosti za oči pri odraslih je bil 147 dni. Mediani čas do izzvenenja je bil 267 dni. Pri teh odraslih je 38 % bolnikov poročalo o izzvenenju svoje toksičnosti za oči, medtem ko je 25 % bolnikov poročalo o izboljšanju dogodkov s posledicami.

O zamegljenem vidu je poročalo 7 % pediatričnih bolnikov. Mediani čas do prvega pojava zamegljenega vida je bil 161 dni pri pediatričnih bolnikih. Mediani čas do izzvenenja je bil 29 dni. Vsi pediatrični bolniki so poročali o izzvenenju dogodkov zamegljenega vida (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF)

V študiji ReNeu so pri 16 % odraslih poročali o asimptomatskem zmanjšanju LVEF. Od teh bolnikov je samo eden poročal o LVEF < 50 %, kar je privedlo do prekinitve zdravljenja, ki ji je sledila vrnitev na normalne vrednosti. Od preostalih odraslih bolnikov z zmanjšanim LVEF je pet bolnikov imelo začasno prekinitve zdravljenja, en bolnik pa je imel zmanjšanje odmerka. Mediani čas do prvega pojava zmanjšanja LVEF pri odraslih je bil 70 dni. Zmanjšan LVEF se je izboljšal pri 89 % odraslih bolnikov.

V študiji ReNeu so pri 27 % pediatričnih bolnikov poročali o asimptomatskem zmanjšanju LVEF. Od teh bolnikov je eden poročal o LVEF < 50 %, ki se je vrnil na normalne vrednosti brez spremembe odmerka. En bolnik je imel zmanjšanje LVEF stopnje 3, ki je izzvenelo brez spremembe odmerka, medtem ko je drugi bolnik z zmanjšanjem LVEF stopnje 2 imel začasno prekinitve zdravljenja. Dogodki zmanjšanja LVEF pri preostalih 12 bolnikih so bili stopnje 2 in nobenega od teh dogodkov niso obravnavali s spremembo zdravljenja v študiji. Mediani čas do prvega pojava zmanjšanja LVEF pri pediatričnih bolnikih je bil 132 dni. Zmanjšan LVEF je izzvenel pri 67 % pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Toksičnost za kožo

V študiji ReNeu so se akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji pojavili pri 90 % odraslih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pri 9 % odraslih bolnikov, drugi izpuščaji stopnje 3 so se pojavili pri 1,7 % odraslih bolnikov. Izpuščaji so povzročili prekinitve zdravljenja pri 10 % odraslih in zmanjšanje odmerka pri 10 % odraslih. Mediani čas do prvega pojava izpuščajev je bil 9 dni pri odraslih bolnikih. Mediani čas do izginotja je bil 115 dni. Pri teh odraslih bolnikih je 33 bolnikov (64 %) poročalo o izginotju izpuščajev, 3 bolniki (6 %) o izginotju izpuščajev z zapleti, in 8 bolnikov (15 %) o tem, da se njihovi izpuščaji izboljšujejo.

V študiji ReNeu so se akneiformni dermatitis in neakneiformni izpuščaji pojavili pri 70 % pediatričnih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pri 1,8 % odraslih bolnikov, neakneiformni izpuščaji stopnje 3 so se pojavili pri 1,8 % odraslih bolnikov. Izpuščaji so povzročili prekinitve zdravljenja pri 4 % pediatričnih bolnikov in zmanjšanje odmerka pri 4 % pediatričnih bolnikov. Akneiformni dermatitis se je pojavil pogosteje pri bolnikih, starih od 12 let do 17 let, medtem ko so se drugi izpuščaji pojavili pogosteje pri bolnikih, starih od 2 leti do 11 let. Mediani čas do prvega pojava izpuščajev pri pediatričnih bolnikih je bil 15 dni. Mediani čas do izzvenenja je bil 155 dni. Od teh pediatričnih bolnikov je 27 bolnikov (69 %) poročalo o izginotju izpuščajev, 3 bolniki (8 %) pa so poročali, da se njihovi izpuščaji izboljšujejo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Mišično-skeletna bolečina

V študiji ReNeu je 41 % odraslih in 41 % pediatričnih bolnikov poročalo o mišično-skeletni bolečini (vključno z mišično-skeletno bolečino, mialgijo, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtu, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu, nekardiogeno bolečino v prsnem košu, artralgiijo in bolečino v kosteh). Sočasno uporabljena zdravila za zdravljenje mišično-skeletne bolečine, so

vključevala nesteroidna protivnetna zdravila, neopioidne analgetike in glukokortikoide. Zdravite mišično-skeletno bolečino skladno s kliničnimi indikacijami.

Zvišane vrednosti AST in ALT

V študiji ReNeu so spremembe laboratorijskih izvidov v smeri zvišanih vrednosti ALT opazili pri 9 % odraslih in 21 % pediatričnih bolnikov. Spremembe laboratorijskih izvidov v smeri zvišanih vrednosti AST opazili pri 18 % odraslih in 9 % pediatričnih bolnikov. Vsi dogodki so bili blagi do zmerni po izraženosti; o dogodkih stopnje 3 niso poročali. Zvišanje vrednosti ALT in AST ni privedlo do nobenih trajnih ukinitov zdravljenja, zmanjšanj odmerka ali začasnih prekinitev zdravljenja. Spremljajte in obravnavajte zvišanja vrednosti ALT in AST skladno s kliničnimi indikacijami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov ter jih po potrebi podporno zdraviti, z ustreznim spremljanjem. Dializa je neučinkovita pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK), oznaka ATC: L01EE05

Mehanizem delovanja

Mirdametinib je selektivni, nekompetitivni zaviralec mitogen-aktivirane protein kinaze 1 in 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokira aktivnost MEK ter pot z RAS (»rat sarcoma«) hitro pospešenega fibrosarkoma (RAF - rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK. Tako zaviranje MEK blokira proliferacijo in preživetje tumorskih celic, v katerih je aktivirana pot RAF-MEK-zunajcelično povezane kinaze (ERK - extracellular related kinase).

Klinična učinkovitost

Učinkovitost mirdametiniba so ocenili pri 114 bolnikih v študiji ReNeu, multicentrični, odprti, enokraki študiji faze 2 pri bolnikih starosti ≥ 2 leti, s simptomatskimi neoperabilnimi NF1-PN, ki so povzročali pomembno obolevnost. Neoperabilni PN je bil opredeljen kot PN, ki ga ni mogoče popolnoma kirurško odstraniti brez tveganja za pomembno obolevnost zaradi: obdajanja ali tesne bližine vitalnih struktur, invazivnosti ali visoke vaskularnosti PN. Bolniki so prejeli zdravilo Ezmekly v odmerku 2 mg/m² peroralno dvakrat na dan prvih 21 dni vsakega 28-dnevnega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zdravilo Ezmekly je prejelo skupno 58 odraslih bolnikov. Mediana starost je bila 34,5 leta (razpon od 18 let do 69 let); 85 % je bilo belcev, 64 % žensk in 3,4 % je bilo starejših od 65 let. Približno polovica bolnikov (53 %) je imela napredujoč PN ob vstopu v študijo, 48 % jih je imelo tumor v glavi in vratu, 69 % bolnikov pa je imelo predhodno operacijo. Vsi bolniki so imeli pomembne obolevnosti. Obolevnosti, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolečina (90 %), iznakaženost ali večja deformacija (52 %) ter motnje motorike (40 %).

Zdravilo Ezmekly je prejelo skupno 56 pediatričnih bolnikov: 57 % je bilo starih od 2 leti do 11 let in 43 % je bilo starih od 12 let do 17 let. Povprečna starost je bila 10,0 leta (razpon od 2 leti do 17 let); 66 % je bilo belcev in 54 % jih je bilo ženskega spola. Polovica udeležencev (50 %) je imela tumor v glavi in vratu, večina udeležencev je imela napredujoč PN ob vstopu v študijo (63 %) in 36 % jih je imelo predhodno operacijo. Večina bolnikov (96 %) je imela pomembne obolevnosti. Obolevnosti, o katerih so najpogosteje poročali, so bile bolečina (70 %), iznakaženost ali večja deformacija (50 %) ter motnje motorike (27 %).

Primarni cilj učinkovitosti je bila potrjena objektivna stopnja odziva (ORR - objective response rate), opredeljena kot odstotek bolnikov z popolnim odzivom (izginotje ciljnega PN) ali potrjenim delnim odzivom (≥ 20 % zmanjšanje volumna PN, potrjeno na zaporednih ocenah tumorja približno vsake štiri cikle v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja). Status odziva tumorja je bil ocenjen s strani slepljenega neodvisnega centralnega pregleda (BICR - blinded independent central review) približno vsake štiri cikle z uporabo volumetrične analize slikanja z magnetno resonanco (MRI - magnetic resonance imaging). Objektivna stopnja odziva je bila ocenjena v skladu z merili za oceno odziva pri nevrofibromatozi in švanomatozi (REiNS - Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis), in sicer z dvema zaporednima ocenama delnega odziva ali popolnega odziva s strani BICR v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja.

Sekundarni cilj učinkovitosti je bil določiti trajanje odziva pri bolnikih, ki so dosegli potrjen objektivni odziv.

Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 5. Mediani čas do pojava odziva je bil 7,8 meseca (razpon: 4,0 meseca do 19,0 meseca) pri odrasli kohorti in 7,9 meseca (razpon: 4,1 meseca do 18,8 meseca) za pediatrično kohorto. Mediano trajanje odziva ni bilo doseženo za nobeno od kohort.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji ReNeu

	Odrasli (N = 58)	Pediatrični bolniki (N = 56)
Potrjena stopnja objektivnega odziva po REiNS s strani BICR, ^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95-% IZ ^c	(29; 55)	(38; 65)
Potrjen popoln odziv, n (%)	0	0
Potrjen delni odziv, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Trajanje odziva		
DoR ≥ 12 mesecev ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 mesecev ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; BICR = slepljen neodvisni centralni pregled; REiNS = merila za oceno odziva pri nevrofibromatozi in švanomatozi; DoR = trajanje odziva

^a Potrjen objektivni odziv je bil opredeljen kot dve zaporedni oceni delnega odziva ali popolnega odziva s strani BICR v obdobju 2-6 mesecev med 24-ciklično fazo zdravljenja.

^b Bolniki, ki niso imeli ocene z MRI po izhodišču ali potrjenega objektivnega odziva, so bili obravnavani kot neodzivni.

^c Pridobljeno s pristopom po Clopper-Pearson.

^d Trajanje odziva (presečni datum zbiranja podatkov - junij 2024) je bilo ocenjeno s pristopom po Kaplan-Meier.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij za eno ali več podskupin pediatrične populacije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko mirdametiniba so proučili pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z NF1-PN in bolnikih z napredovalim rakom.

Absorpcija

Po večkratnih peroralnih odmerkih 2 mg/m² dvakrat na dan je bila geometrična sredina (geometrični % koeficienta variacije (CV - coefficient of variation)) C_{max} oziroma AUC_{last} pri odraslih udeležencih z NF1-PN 188 ng/ml (52 %) oziroma 431 ng × h/ml (43 %). Po peroralnem dajanju je mirdametinib dosegel najvišje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (T_{max}) približno eno uro po odmerku.

Vpliv hrane

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je pri enkratnem odmerku 20 mg sočasno dajanje mirdametiniba z obilnim obrokom, bogatim z maščobami in kalorijami, povzročilo 43 % nižjo C_{max}, medtem ko se površina pod krivuljo (AUC - area under the curve) koncentracija-čas ni bistveno spremenila (AUC_{inf} se je zmanjšala za 7 %). Čas do nastopa najvišje koncentracije (T_{max}) se je podaljšal za približno 3 ure. Vpliv na C_{max} ne velja za klinično pomembnega zaradi odsotnosti učinka na celokupno izpostavljenost.

Porazdelitev

Po enkratnem peroralnem odmerku 4 mg [¹⁴C]mirdametiniba pri zdravih prostovoljcih je bil povprečni navidezni volumen porazdelitve mirdametiniba 255 l. Vezava na beljakovine v človeški plazmi je > 99 %. Mirdametinib se večinoma veže na človeški serumski albumin (> 99 %). Vezava na α1-kislinski glikoprotein (AAG - α1-acid glycoprotein) je znašala od 17,2 % do 54,3 %. Razmerje med krvjo in plazmo pri mirdametinibu znaša 0,61.

Biotransformacija

Mirdametinib se v veliki meri presnavlja prek glukuronidacije, hidrolize in oksidacije prek encimov uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) oziroma karboksil esteraze (CES), pri čemer nastajata presnovka M22 (sekundarni O-glukuronidni presnovek) oziroma M15 (presnovek karboksilne kisline). Manj kot 10 % se izloči nespremenjenega.

Interakcije

Vpliv mirdametiniba na encime CYP450

Mirdametinib, M15 in M22 niso *in vitro* zaviralci CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Mirdametinib in M22 ne zavirata CYP2C8 ali CYP2C9. M15 je *in vitro* zaviralec CYP2C8 in CYP2C9, vendar pa je potencial za zaviranje pri klinično relevantnih koncentracijah majhen. Mirdametinib ni *in vitro* spodbujevalec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19. Mirdametinib je *in vitro* spodbujevalec CYP3A4, vendar pa je potencial za spodbujanje CYP3A4 pri klinično relevantnih koncentracijah majhen.

Vpliv mirdametiniba na UDP-glukuronoziltransferazo (UGT)

Mirdametinib ni *in vitro* zaviralec izooblik UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 in UGT2B15 pri klinično relevantnih koncentracijah. M15 ni bil *in vitro* zaviralec izooblik UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ali UGT2B17. M15 je *in vitro* zaviralec UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, vendar pa je potencial za zaviranje pri klinično relevantnih koncentracijah majhen.

Vpliv mirdametiniba na prenašalce zdravil

Mirdametinib in M15 *in vitro* ne zavirata prenašalcev za odpornost pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

M22 *in vitro* ne zavira prenašalcev P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K. Na podlagi študij *in vitro* M22 zavira BCRP, OATP1B1 in OATP2B1, vendar pa kliničnega pomena teh učinkov ni mogoče določiti zaradi negotovosti v zvezi z najvišjimi plazemskimi koncentracijami M22 in njegovo vezavo na beljakovine.

Na podlagi študij *in vitro* je mirdametinib substrat za prenašalce BCRP in P-gp, M15 pa je substrat za BCRP, vendar najverjetneje nista klinično pomembna.

Izločanje

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je po enkratnem odmerku 4 mg radioaktivno označenega mirdametiniba bilo 68 % odmerka izločenega v urinu (0,7 % nespremenjenega), medtem ko je bilo 27 % izločenega v blatu (8,7 % nespremenjenega v urinu in blatu). Povprečni končni razpolovni čas je bil 28 ur. Navidezni sistemski očistek (CL/F) je 6,34 l/h.

Linearnost

Izpostavljenosti mirdametinibu, merjene s C_{max} in AUC_{tau} , so se običajno zvečala sorazmerno z odmerkom v razponu od 1 mg enkrat na dan/dvakrat na dan do 30 mg dvakrat na dan. Linearno razmerje med odmerkom in izpostavljenostjo je bilo potrjeno s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami v razponu odmerkov od 1 mg do 20 mg mirdametiniba dvakrat na dan. Povprečno razmerje kopičenja se je gibalo med 1,1 in 1,9 pri odmerkih od 1 mg do 30 mg.

Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z NF1-PN se v povprečju dosežejo približno 6 dni po ponavljajočem se dajanju.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (od 2 letu do 86 let), spol in rasa (72 % belcev, 11 % črne rase ali Afroameričanov in 12 % Azijcev) ne vplivajo pomembno na farmakokinetiko mirdametiniba.

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (ESRD - end stage renal disease) ni na voljo.

Bolniki z očistkom kreatinina, ki kaže na blago ali zmerno okvaro ledvic, so sodelovali v kliničnih študijah z mirdametinibom. Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da blaga ali zmerna okvara ledvic (ocenjena na podlagi očistka kreatinina) ne vpliva na izpostavljenost mirdametinibu.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter ne kažejo na pomembne učinke na izpostavljenost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Genotoksičnost/kancerogenost

Mirdametinib ni bil genotoksičen na testu reverzibilnih mutacij bakterij (Ames) ali na testu kromosomskih aberacij v humanih limfocitih *in vitro*, vendar pa so bili rezultati v študiji mikronukleusov *in vivo* in študiji kromosomskih aberacij *in vivo* pri podganah nejasni. Tveganja za genotoksičnost v kliničnem razponu izpostavljenosti pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti.

Mirdametinib pri transgenih miših pri odmerku 5 mg/kg/dan (3-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh) ni bil kancerogen. Ker tveganja za genotoksičnost pri ljudeh ni bilo mogoče izključiti pri klinični izpostavljenosti in ker je bila 2-letna študija kancerogenosti na podganah izvedena pri izpostavljenostih, ki so nižje od klinične izpostavljenosti, tveganja za kancerogenost ni bilo mogoče izključiti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V študijah peroralne toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in psih, ki so trajale do 3 mesece, so bile glavne toksičnosti zaradi zaviranja MEK na koži v prebavilih pri odmerkih, ki so bili manjši od izpostavljenosti pri ljudeh. V študiji z mirdametinibom, ki je trajala 3 mesece, v kateri so podganam dajali mirdametinib v odmerkih, približno enakovrednih izpostavljenosti pri ljudeh, so se pri podganah pojavile displazije v epifiznem rastnem hrustancu stegenice, hipocelularnost kostnega mozga v metafizi dolgih kosti ter odebelitev trabekul kosti v metafizi dolgih kosti. Samci podgan so bili bolj občutljivi na te učinke. Ti učinki na kosti niso bili opaženi pri drugih živalskih vrstah (psi, opice ali miši). Reverzibilnosti displazije v epifiznem rastnem hrustancu niso ocenili. Pri podganah so v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so bili nižji od izpostavljenosti pri ljudeh, opazili sistemsko mineralizacijo in očesne spremembe (zamegljenost roženice ter atrofijo ali tanjšanje epitelijske roženice).

Zvišanja vrednosti jetrnih encimov (pri podganah) in hepatocelularno nekrozo (pri podganah, miših in psih) so opazili pri izpostavljenosti, podobni klinični izpostavljenosti. V 2-tedenski študiji pri opicah *cynomolgus* so opazili toksičnost za žolčnik pri izpostavljenosti, ki je bila večja od 2,5-kratnika izpostavljenosti pri ljudeh.

V 3-mesečni študiji na psih so opazili učinke na centralni živčni sistem pri izpostavljenostih, ki so ustrezale približno 1,5-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh; ti učinki pri psih, vključno z oslabljenim ravnotežjem in tremorji, so bili reverzibilni, mikroskopskega korelata pa ni bilo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

V študiji plodnosti na samcih in samicah podgan mirdametinib pri odmerku do 1,0 mg/kg/dan (približno enakovrednem izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku na podlagi AUC) ni vplival na paritveno uspešnost ali plodnost pri obeh spolih. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah je mirdametinib pri odmerkih $\geq 0,3$ mg/kg/dan (0,5-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh) povzročil zmanjšanje mase jajčnikov in zvečanje folikularnih cist, povezanih z zmanjšanjem števila rumenih teles, ter hipocelularnost mod in zmanjšanje mase obmodkov pri odmerku 1 mg/kg/dan (2,1-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh).

V predkliničnih študijah toksičnosti za razvoj zarodka in ploda pri brejih podganah in kuncih je peroralno dajanje mirdametiniba povzročilo izgubo po implantaciji (zgodnje in pozne resorpcije) ter zmanjšanje telesne mase ploda pri izpostavljenostih, ki so bile nižja od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku. V predhodni študiji na podganah je en plod imel malformacije okončin pri odmerkih, ki so bili 3,6-krat višji od priporočenega odmerka pri ljudeh. Dokončnih študij razvoja zarodka in ploda ter študij prednatalnega in postnatalnega razvoja z mirdametinibom niso izvedli.

Fototoksičnost

Rezultati na testu fototoksičnosti na mišjih fibroblastih z mirdametinibom *in vitro* so bili nejasni pri bistveno višjih koncentracijah od kliničnih izpostavljenosti, pri čemer se mirdametinib ni zadrževal v koži ali očeh podgan, kar kaže, da je tveganje za fototoksičnost pri bolnikih, ki jemljejo mirdametinib, majhno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
sukraloza (E955)
magnezijev stearat (E572)

Okus grozdja

posušena glukoza tekočina
naravni okus
modificirani koruzni škrob (E1422)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Šest ur po dispergiranju tablet(e) v vodi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko, varno za otroke, in indukcijskim tesnilom iz aluminijaste folije. Plastenske vsebujejo bombažni svitek.

Ena škatla vsebuje eno plastenko z 42 ali 84 disperzibilnimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava peroralne suspenzije

Bolnikom je treba naročiti, da v celoti dispergirajo predpisano število disperzibilnih tablet v majhni količini pitne vode (približno 5 do 10 ml) v odmernem lončku, če se zdravilo uporablja kot peroralna suspenzija. Tekočino je treba nežno mešati z vrtenjem lončka, dokler se ne raztopijo vse grudice, in jo nato uporabiti peroralno. Alternativno se lahko tekočina povleče v peroralno brizgo in aplicira na ta način.

Dajanje peroralne suspenzije prek odmernega lončka

Po zaužitju suspenzije iz odmernega lončka ali peroralne brizge naj se odmerni lonček (ali brizga) izplakne z dodatno majhno količino pitne vode (približno 5 ml do 10 ml), ki se prav tako zaužije, da se zagotovi zaužitje celotnega odmerka. Odmerek je treba pripraviti samo z uporabo vode.

Dajanje peroralne suspenzije prek enteralne sonde za hranjenje

V primeru dajanja prek enteralne sonde za hranjenje naj zdravstveni delavec izbere ustrezno komercialno dostopno želodčno ali nazogastrično sondo (velikosti 8 F ali več). Enteralne sonde za hranjenje iz polivinilklorida (PVC) in poliuretana (PUR) so dokazano združljive s peroralno suspenzijo. Peroralna suspenzija naj se po dispergiranju v 5-10 ml vode, kot je opisano zgoraj, povleče v peroralno brizgo in vbrizga v enteralno sondo za hranjenje, pri čemer naj bo brizga v vodoravnem položaju. Po dajanju peroralne suspenzije v brizgo povlecite dodatnih 5–10 ml vode in jo vbrizgajte v sondo za hranjenje, da se zagotovi apliciranje vseh morebitnih preostankov zdravila bolniku.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemčija

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo 1: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2.)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti mirdametiniba pri zdravljenju simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih neurofibromov (PN) pri pediatričnih in odraslih bolnikih z neurofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 2 leti in več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti posodobljeno analizo študije MEK-NF-201 s podatki, ki so bili zbrani do 22. decembra 2028, kar bo omogočilo dodatnih 5 let spremljanja.	junij 2029
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za potrditev dolgoročne varnosti mirdametiniba pri zdravljenju simptomatskih, neoperabilnih pleksiformnih neurofibromov (PN) pri pediatričnih in odraslih bolnikih z neurofibromatozo tipa 1 (NF1), starih 2 leti in več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije, izvedene pri bolnikih z NF1, ki jim je bil predpisan vsaj en odmerek mirdametiniba in so bili stari 2 leti in več ob začetku zdravljenja z mirdametinibom.	avgust 2033

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 1-MG KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Ezmekly 1 mg trde kapsule
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
42 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsul ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ezmekly 1 mg kapsula

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA PLASTENKE ZA 1-MG KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Ezmekly 1 mg kapsule
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

kapsule
42 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsul ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 2-MG KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Ezmekly 2 mg trde kapsule
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
42 trdih kapsul
84 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsul ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/004 42 trdih kapsul
EU/1/25/1950/005 84 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ezmekly 2 mg kapsula

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA PLASTENKE ZA 2-MG KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Ezmekly 2 mg kapsule
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 2 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

kapsule
42 kapsul
84 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsul ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/004 42 kapsul

EU/1/25/1950/005 84 kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 1-MG DISPERZIBILNE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

disperzibilna tableta
42 disperzibilnih tablet
84 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pogoltnite cele ali raztopite v vodi.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/001 42 disperzibilnih tablet
EU/1/25/1950/002 84 disperzibilnih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA PLASTENKE ZA 1-MG DISPERZIBILNE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete
mirdametinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1 mg mirdametiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzibilna tableta
42 disperzibilnih tablet
84 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pogoltnite cele ali raztopite v vodi.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1950/001 42 disperzibilnih tablet

EU/1/25/1950/002 84 disperzibilnih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ezmekly 1 mg trde kapsule

Ezmekly 2 mg trde kapsule

mirdametinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi ali (vaš otrok) začnete jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ezmekly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vi (ali vaš otrok) vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ezmekly
3. Kako jemati zdravilo Ezmekly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ezmekly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ezmekly in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ezmekly vsebuje učinkovino mirdametinib in je zaviralec mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK - mitogen-activated protein kinase).

Zdravilo Ezmekly se uporablja za zdravljenje pleksiformnih neurofibromov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več, ki imajo genetsko bolezen, imenovano neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Ljudje z NF1 imajo mutacijo (spremembo) v genu, ki kodira beljakovino neurofibromin. To povzroči izgubo te beljakovine, kar omogoči, da na živcih po telesu rastejo tumorji. Zdravilo Ezmekly deluje tako, da blokira določene beljakovine, ki sodelujejo pri rasti teh tumorskih celic. Pričakuje se, da jih bo to skrčilo.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako zdravilo Ezmekly deluje ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vi (ali vaš otrok) vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ezmekly

Ne jemljite zdravila Ezmekly:

- če ste vi (ali vaš otrok) alergični na mirdametinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Ezmekly ali če se vam (ali vašemu otroku) med jemanjem zdravila Ezmekly zgodi kar koli od naslednjega. Zdravnik se bo morda odločil, da zmanjša odmerke, začasno prekine zdravljenje ali ga trajno ukine:

- **Težave z očmi**

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči težave z očmi, ki lahko vodijo v slepoto (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Zdravnik (specialist za oči) bo moral preveriti vaš vid (ali vid vašega otroka) pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem. Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem opazite zamegljen vid ali kakršne koli druge spremembe vida.

- **Težave s srcem**

Zdravilo Ezmekly lahko zmanjša količino krvi, ki jo črpa vaše srce (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). V kliničnih študijah z zdravilom Ezmekly pri priporočenem odmerku to ni povzročilo nobenih simptomov, vendar pa lahko povzroči občutek utrujenosti. Obvestite zdravnika, če čutite utrujenost. Zdravnik bo preveril, kako dobro deluje vaše srce pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ezmekly in med njim.

- **Izpuščaj na koži**

Izpuščaji na koži so pri zdravilu Ezmekly zelo pogosti in lahko postanejo hudi. Obvestite zdravnika, če se vam pojavi izpuščaj na koži, ki lahko ima bulice ali je podoben aknam (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Zdravnik vam lahko svetuje, kako obvladovati izpuščaj na koži, vključno z zdravljenjem (npr. s kremo).

- **Nosečnost**

Uporaba zdravila Ezmekly med nosečnostjo ni priporočljiva. Takoj obvestite zdravnika, če zanosite ali če vaša partnerka zanosi med jemanjem tega zdravila. Glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in plodnost« spodaj.

Otroci, mlajši od 2 let

Ne dajajte zdravila Ezmekly otrokom, mlajšim od 2 let. V tej starostni skupini ni bilo proučeno.

Druga zdravila in zdravilo Ezmekly

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora, medtem ko prejimate zdravilo Ezmekly.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Uporaba zdravila Ezmekly med nosečnostjo ni priporočljiva. Lahko namreč škoduje nerojenemu otroku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vas lahko prosi, da opravite test nosečnosti pred začetkom zdravljenja.

Vi ali vaša partnerka ne smeta zanositi med jemanjem tega zdravila. Če ste v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (preprečevanje zanositve). Glejte »Kontracepcija - informacije za ženske in moške« spodaj.

Če med zdravljenjem zanosite ali če zanosi vaša partnerka, takoj obvestite zdravnika.

Kontracepcija - informacije za ženske in moške

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem tega zdravila in še 6 mesecev po zadnjem odmerku. Če ste moški s partnerko v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem tega zdravila in še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali zdravilo Ezmekly zmanjšuje učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Obvestite zdravnika, če vi

ali vaša partnerka jemljeta hormonsko kontracepcijo, saj vam bo zdravnik morda priporočil uporabo dodatne oblike kontracepcije (npr. kondome).

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ezmekly prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Ne dojite, ko jemljete zdravilo Ezmekly in še en teden po zadnjem odmerku zdravila Ezmekly.

Plodnost (zmožnost imeti otroke)

Zdravilo Ezmekly lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. O tem se pogovorite z zdravnikom pred začetkom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči neželene učinke, vključno z utrujenostjo (občutek izčrpanosti ali oslabelosti) in zamegljenim vidom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«), ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če ste utrujeni ali imate težave z vidom (na primer zamegljen vid).

Zdravilo Ezmekly vsebuje natrij

Ena kapsula vsebuje manj kot 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Ezmekly

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas (ali vašega otroka) glede na telesno višino in maso. Največji priporočeni odmerek je 8 mg na dan (4 mg vsakih 12 ur). Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul zdravila Ezmekly morate vzeti.

Kako jemati zdravilo

- Vzemite zdravilo Ezmekly peroralno (skozi usta) dvakrat na dan, približno 12 ur narazen. To zdravilo morate 21 dni jemati vsak dan, nato pa za 7 dni prenehati z jemanjem. Vsako 28-dnevno obdobje se imenuje cikel zdravljenja.
- Zdravilo Ezmekly lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Kapsule pogoltnite cele z vodo.
- Kapsul ne žvečite, ne lomite in ne odpirajte.
- Z jemanjem zdravila v ciklih zdravljenja lahko nadaljujete, dokler se vaša bolezen ne poslabša ali postanejo neželeni učinki nesprejemljivi. Če se vam pojavijo neželeni učinki, se bo morda zdravnik odločil, da zmanjša odmerek, začasno prekine zdravljenje ali ga trajno ukine (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).
- Zdravilo Ezmekly je na voljo tudi v obliki disperzibilne tablete. Zdravnik bo določil pravo formulacijo zdravila za vas.

Če po jemanju zdravila Ezmekly vi (ali vaš otrok) bruhate

Če po jemanju zdravila Ezmekly bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vi (ali vaš otrok) vzeli večji odmerek zdravila Ezmekly, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ezmekly, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vi (ali vaš otrok) pozabili vzeti zdravilo Ezmekly

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Ezmekly, preskočite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vi (ali vaš otrok) prenehali jemati zdravilo Ezmekly

Ne prenehajte jemati zdravila Ezmekly, razen če vam tako naroči zdravnik, saj bi to lahko poslabšalo vašo bolezen.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kakršne koli neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik lahko začasno prekine zdravljenje z zdravilom Ezmekly, dokler se vaši simptomi ne izboljšajo, in/ali lahko zmanjša odmerek, ki ga prejimate (glejte poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Ezmekly«).

Resni neželeni učinki

Težave z očmi (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči težave z očmi pri odraslih in otrocih. Nekatere od teh težav z očmi lahko privedejo do zamažitve žil, ki odvajajo kri iz očesa (zapora mrežničnih žil), ali odstopa različnih plasti očesa (odstop pigmentnega epitelijske mrežnice). Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem opazite zamegljen vid ali kakršne koli druge spremembe vida. Zdravnik vas lahko prosi, da prenehate jemati to zdravilo, ali vas napoti k specialistu, če se pojavijo simptomi, ki vključujejo:

- zamegljen vid;
- druge spremembe vida (kot so zmanjšana ostrina vida, obarvane pike v vašem vidnem polju).

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgornjih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov.

Odrasli

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj na koži z ravnim, razbarvanim predelom ali izbočenimi bulicami, podobnimi aknam/mozoljem (akneiformni dermatitis);
- driska;
- zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi; to je encim, ki je prisoten predvsem v srcu, možganih in skeletnih mišicah;
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- bolečina v mišicah ali kosteh;
- občutek utrujenosti, oslabelosti ali pomanjkanja energije (izčrpanost);
- bolečina v želodcu (trebuhu);
- zaprtje;
- izpuščaj;
- glavobol;
- zvišane ravni jetrnih encimov, ki so razvidne iz krvnih preiskav;
- otekanje dlani ali stopal (periferni edem);
- zmanjšanje količine krvi, ki jo srce črpa (zmanjšan iztisni delež levega prekata);
- suha koža;
- srbenje;

- izpadanje ali redčenje las (alopecija).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znižane ravni nevtrofilcev in levkocitov v krvi (vrste belih krvnih celic, ki pomagajo pri boju proti okužbam);
- razjede v ustih (stomatitis);
- suha usta;
- okužba okoli nohtov (paronihija);
- suha koža ali srbeč kožni izpuščaj (ekcem);
- spremembe barve las;
- spremembe teksture las.

Pediatrična populacija

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi; to je encim, ki je prisoten predvsem v srcu, možganih in skeletnih mišicah;
- driska;
- izpuščaj na koži z ravnim, razbarvanim predelom ali izbočenimi bulicami, podobnimi aknam/mozoljem (akneiformni dermatitis);
- bolečina v mišicah ali kosteh;
- bolečina v želodcu (trebuhu);
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- zmanjšanje količine krvi, ki jo srce črpa (zmanjšan iztisni delež);
- glavobol;
- izpuščaj;
- okužba okoli nohtov (paronihija);
- znižane ravni nevtrofilcev in levkocitov v krvi (vrste belih krvnih celic, ki pomagajo pri boju proti okužbam);
- razjede v ustih (stomatitis);
- zvišane ravni jetrnih encimov, ki so razvidne iz krvnih preiskav;
- suha koža;
- izpadanje ali redčenje las (alopecija);
- suha koža ali srbeč kožni izpuščaj (ekcem);
- srbenje;
- spremembe barve las;
- občutek utrujenosti, oslabelosti ali pomanjkanja energije (izčrpanost);
- zaprtje.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- spremembe teksture las;
- otekanje dlani ali stopal (periferni edem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ezmekly

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnicini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ezmekly

Učinkovina je mirdametinib.

Ezmekly 1 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 1 mg mirdametiniba.

Ezmekly 2 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 2 mg mirdametiniba.

Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Ezmekly vsebuje natrij«)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
briljantno modro FCF (E133)

Črnilo za tisk

kalijev hidroksid (E525)
propilenglikol (E1520)
prečiščena voda
šelak (E904)
titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Ezmekly in vsebina pakiranja

Ezmekly 1 mg trde kapsule (kapsule)
Kapsula, sestavljena iz svetlo zelenega neprosojnega telesa in pokrovčka z natisnjenim belim napisom »MIR 1 mg«.

Ezmekly 2 mg trde kapsule (kapsule)
Kapsula, sestavljena iz belega neprosojnega telesa in modrozelenega pokrovčka z natisnjenim belim napisom »MIR 2 mg«.

Zdravilo Ezmekly je pakirano v plastenke z zaporkami, varnimi za otroke, in indukcijskimi tesnili iz aluminijaste folije.

Zdravilo Ezmekly 1 mg trde kapsule so na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno plastenko z 42 kapsulami.

Zdravilo Ezmekly 2 mg trde kapsule so na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno plastenko z 42 kapsulami ali 84 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Nemčija

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo treba, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>

<----->

Navodilo za uporabo

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete mirdametinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi ali (vaš otrok) začnete jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam (ali vašemu otroku) osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ezmekly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vi (ali vaš otrok) vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ezmekly
3. Kako jemati zdravilo Ezmekly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ezmekly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ezmekly in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ezmekly vsebuje učinkovino mirdametinib in je zaviralec mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK - mitogen-activated protein kinase).

Zdravilo Ezmekly se uporablja za zdravljenje pleksiformnih neurofibromov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več, ki imajo genetsko bolezen, imenovano neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Ljudje z NF1 imajo mutacijo (spremembo) v genu, ki kodira beljakovino neurofibromin. To povzroči izgubo te beljakovine, kar omogoči, da na živcih po telesu rastejo tumorji.

Zdravilo Ezmekly deluje tako, da blokira določene beljakovine, ki sodelujejo pri rasti teh tumorskih celic. Pričakuje se, da jih bo to skrčilo.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako zdravilo Ezmekly deluje ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vi (ali vaš otrok) vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ezmekly

Ne jemljite zdravila Ezmekly:

če ste vi (ali vaš otrok) alergični na mirdametinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Ezmekly ali če se vam (ali vašemu otroku) med jemanjem zdravila Ezmekly zgodi kar koli od naslednjega. Zdravnik se bo morda odločil, da zmanjša odmerek, začasno prekine zdravljenje ali ga trajno ukine:

Težave z očmi

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči težave z očmi, ki lahko vodijo v slepoto (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Zdravnik (specialist za oči) bo moral preveriti vaš vid (ali vid vašega otroka) pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem. Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem opazite zamegljen vid ali kakršne koli druge spremembe vida.

Težave s srcem

Zdravilo Ezmekly lahko zmanjša količino krvi, ki jo črpa vaše srce (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). V kliničnih študijah z zdravilom Ezmekly pri priporočenem odmerku to ni povzročilo nobenih simptomov, vendar pa lahko povzroči občutek utrujenosti. Obvestite zdravnika, če čutite utrujenost. Zdravnik bo preveril, kako dobro deluje vaše srce pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ezmekly in med njim.

Izpuščaj na koži

Izpuščaji na koži so pri zdravilu Ezmekly zelo pogosti in lahko postanejo hudi. Obvestite zdravnika, če se vam pojavi izpuščaj na koži, ki lahko ima bulice ali je podoben aknam (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Zdravnik vam lahko svetuje, kako obvladovati izpuščaj na koži, vključno z zdravljenjem (npr. s kremo).

Nosečnost

Uporaba zdravila Ezmekly med nosečnostjo ni priporočljiva. Takoj obvestite zdravnika, če zanosite ali če vaša partnerka zanosi med jemanjem tega zdravila. Glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in plodnost« spodaj.

Otroci, mlajši od 2 let

Ne dajajte zdravila Ezmekly otrokom, mlajšim od 2 let. V tej starostni skupini ni bilo proučeno.

Druga zdravila in zdravilo Ezmekly

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi (ali vaš otrok) jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora, medtem ko prejimate zdravilo Ezmekly.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Uporaba zdravila Ezmekly med nosečnostjo ni priporočljiva. Lahko namreč škoduje nerojenemu otroku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vas lahko prosi, da opravite test nosečnosti pred začetkom zdravljenja.

Vi ali vaša partnerka ne smeta zanositi med jemanjem tega zdravila. Če ste v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (preprečevanje zanositve). Glejte »Kontracepcija - informacije za ženske in moške« spodaj.

Če med zdravljenjem zanosite ali če zanosi vaša partnerka, takoj obvestite zdravnika.

Kontracepcija - informacije za ženske in moške

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem tega zdravila in še 6 mesecev po zadnjem odmerku. Če ste moški s partnerko v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem tega zdravila in še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali zdravilo Ezmekly zmanjšuje učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Obvestite zdravnika, če vi

ali vaša partnerka jemljeta hormonsko kontracepcijo, saj vam bo zdravnik morda priporočil uporabo dodatne oblike kontracepcije (npr. kondome).

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ezmekly prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Ne dojite, ko jemljete zdravilo Ezmekly in še en teden po zadnjem odmerku zdravila Ezmekly.

Plodnost (zmožnost imeti otroke)

Zdravilo Ezmekly lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. O tem se pogovorite z zdravnikom pred začetkom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči neželene učinke, vključno z utrujenostjo (občutek izčrpanosti ali oslabelosti) in zamegljenim vidom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«), ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če ste utrujeni ali imate težave z vidom (na primer zamegljen vid).

Zdravilo Ezmekly vsebuje natrij

Ena disperzibilna tableta vsebuje manj kot 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Ezmekly

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas (ali vašega otroka) glede na telesno višino in maso. Največji priporočeni odmerek je 8 mg na dan (4 mg vsakih 12 ur). Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Ezmekly morate vzeti.

Kako jemati zdravilo

- Vzemite zdravilo Ezmekly peroralno (skozi usta) dvakrat na dan, približno 12 ur narazen. To zdravilo morate 21 dni jemati vsak dan, nato pa za 7 dni prenehati z jemanjem. Vsako 28-dnevno obdobje se imenuje cikel zdravljenja.
- Zdravilo Ezmekly lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Z jemanjem zdravila v ciklih zdravljenja lahko nadaljujete, dokler se vaša bolezen ne poslabša ali postanejo neželeni učinki nesprejemljivi. Če se vam pojavijo neželeni učinki, se bo morda zdravnik odločil, da zmanjša odmerek, začasno prekine zdravljenje ali ga trajno ukine (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Disperzibilne tablete se lahko:

- 1) Pogoltnejo cele, skupaj s pitno vodo. Tablet ne smete razdeliti na več delov.

ALI

- 2) Dispergirajo (raztopijo) v pitni vodi. Tableto dispergirajte po naslednjih navodilih:
 - a) Za pripravo in dajanje zdravila lahko uporabite odmerni lonček (in po potrebi 10 ml peroralno brizgo), ki vam ju je priskrbel vaš zdravnik ali farmacevt.
 - b) Dispergirajte predpisano število disperzibilnih tablet v majhni količini (približno 5-10 ml) pitne vode v odmernem lončku.
 - c) Nežno krožite z lončkom, tako da ne ostane nič več grudic. Pazite, da ne polijete nič zdravila. Zdravilo bo videti belo in motno.
 - d) Pripravljenemu zdravilu uporabite peroralno (skozi usta). Alternativno se zdravilo lahko povleče iz odmernega lončka v peroralno brizgo in uporabi na ta način.
 - e) Po zaužitju suspenzije lahko v odmernem lončku ali peroralni brizgi ostane nekaj zdravila (ostankov), ki jih je težko videti.

- f) Izperite vsebnik z dodatno majhno količino (približno 5-10 ml) pitne vode in uporabite tudi to.
- g) Za disperzijo disperzibilne tablete se sme uporabljati samo voda.

ALI

3) Uporabijo prek sonde za hranjenje.

- a) Pred uporabo suspenzije zdravila Ezmekly prek sonde za hranjenje se vedno posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam morajo pokazati, kako uporabiti suspenzijo zdravila Ezmekly prek sonde za hranjenje.
- b) Suspenzijo zdravila Ezmekly je mogoče uporabiti prek nazogastrične (NG) ali gastrične (G) sonde za hranjenje velikosti F8 ali večje.
- c) Uporabljajte samo sonde za hranjenje iz polivinilklorida (PVC) ali poliuretana (PUR).
- d) Za povezavo brizge s sondo za hranjenje boste morda potrebovali adapter ENFIT.
- e) Sledite zgoraj opisanim korakom, da pravilno dispergirate tableto.
- f) Po dispergiranju tablete v 5-10 ml vode je treba peroralno suspenzijo povleči iz odmernega lončka v peroralno brizgo.
- g) Počasi vbrizgajte suspenzijo v sondo za hranjenje, pri čemer držite brizgo v vodoravnem položaju.
- h) Uporabite dodatnih 5-10 ml vode za izpiranje lončka ter nato izpirek povlecite v brizgo in počasi injicirajte skozi sondo za hranjenje.
- i) Izperite sondo za hranjenje v skladu z navodili proizvajalca takoj pred uporabo suspenzije zdravila Ezmekly ter po njej.

Če po jemanju zdravila Ezmekly vi (ali vaš otrok) bruha

Če po jemanju zdravila Ezmekly bruha, ne vzemite dodatnega odmerka. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vi (ali vaš otrok) vzeli večji odmerek zdravila Ezmekly, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ezmekly, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vi (ali vaš otrok) pozabili vzeti zdravilo Ezmekly

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Ezmekly, preskočite pozabljeni odmerek in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vi (ali vaš otrok) prenehali jemati zdravilo Ezmekly

Ne prenehajte jemati zdravila Ezmekly, razen če vam tako naroči zdravnik, saj bi to lahko poslabšalo vašo bolezen.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kakršne koli neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik lahko začasno prekine zdravljenje z zdravilom Ezmekly, dokler se vaši simptomi ne izboljšajo, in/ali lahko zmanjša odmerek, ki ga prejimate (glejte poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Ezmekly«).

Resni neželeni učinki

Težave z očmi (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zdravilo Ezmekly lahko povzroči težave z očmi pri odraslih in otrocih. Nekatere od teh težav z očmi lahko privedejo do zamažitve žil, ki odvajajo kri iz očesa (zapora mrežničnih žil), ali odstopa različnih plasti očesa (odstop pigmentnega epitelijske mrežnice). Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem opazite zamegljen vid ali kakršne koli druge spremembe vida. Zdravnik vas lahko prosi, da prenehate jemati to zdravilo, ali vas napoti k specialistu, če se pojavijo simptomi, ki vključujejo:

- zamegljen vid;
 - druge spremembe vida (kot so zmanjšana ostrina vida, obarvane pike v vašem vidnem polju).
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgornjih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov.

Odrasli

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj na koži z ravnim, razbarvanim predelom ali izbočenimi bulicami, podobnimi aknam/mozoljem (akneiformni dermatitis);
- driska;
- zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi; to je encim, ki je prisoten predvsem v srcu, možganih in skeletnih mišicah;
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- bolečina v mišicah ali kosteh;
- občutek utrujenosti, oslabelosti ali pomanjkanja energije (izčrpanost);
- bolečina v želodcu (trebuhu);
- zaprtje;
- izpuščaj;
- glavobol;
- zvišane ravni jetrnih encimov, ki so razvidne iz krvnih preiskav;
- otekanje dlani ali stopal (periferni edem);
- zmanjšanje količine krvi, ki jo srce črpa (zmanjšan iztisni delež levega prekata);
- suha koža;
- srbenje;
- izpadanje ali redčenje las (alopecija).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znižane ravni nevtrofilcev in levkocitov v krvi (vrste belih krvnih celic, ki pomagajo pri boju proti okužbam);
- razjede v ustih (stomatitis);
- suha usta;
- okužba okoli nohtov (paronihija);
- suha koža ali srbeč kožni izpuščaj (ekcem);
- spremembe barve las;
- spremembe teksture las.

Pediatrična populacija

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi; to je encim, ki je prisoten predvsem v srcu, možganih in skeletnih mišicah;
- driska;
- izpuščaj na koži z ravnim, razbarvanim predelom ali izbočenimi bulicami, podobnimi aknam/mozoljem (akneiformni dermatitis);
- bolečina v mišicah ali kosteh;
- bolečina v želodcu (trebuhu);
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- zmanjšanje količine krvi, ki jo srce črpa (zmanjšan iztisni delež);
- glavobol;
- izpuščaj;
- okužba okoli nohtov (paronihija);

- znižane ravni nevtrofilcev in levkocitov v krvi (vrste belih krvnih celic, ki pomagajo pri boju proti okužbam);
- razjede v ustih (stomatitis);
- zvišane ravni jetrnih encimov, ki so razvidne iz krvnih preiskav;
- suha koža;
- izpadanje ali redčenje las (alopecija);
- suha koža ali srbeč kožni izpuščaj (ekcem);
- srbenje;
- spremembe barve las;
- občutek utrujenosti, oslabelosti ali pomanjkanja energije (izčrpanost);
- zaprtje.

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe teksture las.
- otekanje dlani ali stopal (periferni edem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ezmekly

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po dispergiranju tablet(e) v vodi je suspenzija stabilna do 6 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ezmekly

Učinkovina je mirdametinib.

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1 mg mirdametiniba.

Druge sestavine zdravila so:

mikrokristalna celuloza (E460)
premeženi natrijev karmelozat (E468) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Ezmekly vsebuje natrij«)
sukraloza (E955)
magnezijev stearat (E572)

Okus grozdja:

posušena glukozna tekočina
naravni okus
modificirani koruzni škrob (E1422)

triacetin (E1518)

Izgled zdravila Ezmekly in vsebina pakiranja

Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete

Ovalne, bele do umazano bele disperzibilne tablete 6 × 9 mm, vtisnjenim napisom »S« na eni strani.

Zdravilo Ezmekly je pakirano v plastenke z zaporkami, varnimi za otroke, in indukcijskimi tesnili iz aluminijaste folije. Plastenke vsebujejo bombažni svitek.

Zdravilo Ezmekly 1 mg disperzibilne tablete so na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno plastenko z 42 disperzibilnimi tabletami ali 84 disperzibilnimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83

Irska

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Nemčija

Patheon France

40 Boulevard De Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo treba, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>

<----->