

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezmekly 1 mg hårda kapslar

Ezmekly 2 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ezmekly 1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 2 mg mirdametinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Ezmekly 1 mg hårda kapslar

Kapsel i storlek 3 (ungefär 16 mm × 6 mm) bestående av en ljusgrön, ogenomskinlig underdel och överdel där överdelen präglats med "MIR 1 mg" i vit tryckfärg.

Ezmekly 2 mg hårda kapslar

Kapsel i storlek 1 (ungefär 19 mm × 7 mm) bestående av en vit, ogenomskinlig underdel och en blågrön, ogenomskinlig överdel där överdelen präglats med "MIR 2 mg" i vit tryckfärg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ezmekly som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika och vuxna patienter med neurofibrom av typ 1 (NF1) som är 2 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ezmekly ska insättas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med NF1-relaterade tumörer.

Dosering

Den rekommenderade dosen Ezmekly är 2 mg/m² kroppsytta, två gånger dagligen (ungefär var 12:e timme) under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel. Maxdosen är 4 mg två gånger dagligen (se tabell 1).

För pediatrika patienter som är 2 till < 6 år och för patienter som inte kan svälja kapslarna hela finns Ezmekly även att tillgå formulerad som en 1 mg dispergerbar tablett som kan lösas upp i vatten. Den rekommenderade dosen för patienter med en kroppsytta på mindre än 0,40 m² har inte fastställts.

Tabell 1: Rekommenderas dos baserat på kroppsytta

Kroppsytta	Rekommenderad dos
0,40 till 0,69 m ²	1 mg två gånger dagligen
0,70 till 1,04 m ²	2 mg två gånger dagligen
1,05 till 1,49 m ²	3 mg två gånger dagligen
≥ 1,50 m ²	4 mg två gånger dagligen

Behandlingstid

Behandlingen med Ezmekly ska fortgå tills PN-progression eller utveckling av oacceptabel toxicitet uppträder.

Glömd dos

Om en dos Ezmekly glöms bort ska inte en extra dos tas. Patienten ska fortsätta med nästa planerade dos.

Kräkningar

Vid kräkningar efter administrering av Ezmekly ska inte en extra dos tas. Patienten ska fortsätta med nästa planerade dos. Behandla händelser med kräkningar enligt klinisk indikation, inklusive användning av antiemetika.

Dosändringar

Upphåll och/eller dosminskning eller permanent utsättning av Ezmekly kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Rekommenderade dosminskningar ges i tabell 2. Sätt ut behandlingen permanent hos patienter som inte tolererar Ezmekly efter en dosminskning.

Tabell 2: Rekommenderade dosminskningar

Kroppsytta	Minskad dos	
	Morgon	Kväll
0,40 till 0,69 m ²	1 mg en gång dagligen	
0,70 till 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 till 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Behandling av patienter enligt de biverkningar som associeras med detta läkemedel presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosmodifieringar för biverkningar

Biverkningens allvarlighetsgrad^a	Rekommenderad dosmodifiering för Ezmekly
Okulär toxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8).	
Grad ≤ 2	Fortsätt med behandlingen. Överväg oftalmologiska undersökningar varannan till var 4:e vecka tills förbättring uppnås.
Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Om återhämtning sker ≤ 14 dagar, återuppta med minskad dos (se tabell 2). Om återhämtning sker > 14 dagar, överväg utsättning.
Asymtomatisk retinal pigmentepitelavlossning (RPED)	Fortsätt med behandlingen. En oftalmologisk undersökning ska utföras var 3:e vecka tills tillbakagång.
Symtomatisk RPED	Avbryt behandlingen tills tillbakagång. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Retinal venocklusion (RVO)	Sätt ut behandlingen permanent.
Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) (se avsnitt 4.4 och 4.8)	
Asymtomatisk absolut minskad LVEF, mindre än 20 % från baslinjen och över den nedre normalgränsen.	Fortsätt med behandlingen.
Asymtomatisk absolut minskad LVEF, 10 % eller mer från baslinjen och under den nedre normalgränsen.	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
För alla fall av absolut minskad LVEF på 20 % eller mer från baslinjen.	Sätt ut behandlingen permanent.
Hudtoxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8)	
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av grad 1 eller 2	Fortsätt med behandlingen.
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av icke-tolerabel grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av grad 3 eller grad 4	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Övriga biverkningar (se avsnitt 4.8)	
Icke-tolerabel grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Grad 4	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2). Överväg utsättning.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter i åldern 65 år eller äldre. Det finns begränsade kliniska data från patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Ezmekly har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 15$ till < 30 ml/min) eller patienter med njursjukdom i slutstadium och därför kan inga dosrekommendationer ges (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > ULN till 1,5 x ULN eller totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN) baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Ezmekly har inte studerats hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion och därför kan ingen dosrekommendation ges (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ezmekly hos barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ezmekly är för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Ezmekly-kapslarna ska sväljas hela med dricksvatten. Kapslarna ska inte tuggas, delas eller öppnas för att säkerställa att hela dosen administreras.

För pediatrika patienter som är 2 till < 6 år och för patienter som inte kan svälja hela kapslar finns Ezmekly även att tillgå formulerad som en 1 mg dispergerbar tablett som kan lösas upp i vatten. Se produktresumén för Ezmekly dispergerbara tabletter för administreringssätt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulär toxicitet

Patienterna ska rådas att rapportera eventuella nya synstörningar. RVO (retinal venocklusion) och RPED (retinal pigmentepitelavlossning) var vanligt förekommande i rapporter från vuxna patienter som fick Ezmekly i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Före behandlingsstart ska barn, ungdomar och vuxna genomgå en utförlig oftalmologisk undersökning. Dessa ska även utföras vid regelbundna intervall under behandlingen och så fort en patient rapporterar nya eller försämrande synförändringar, såsom dimsyn. Vid okulära biverkningar ska behandlingen med mirdametinib avbrytas varefter dosen ska minskas eller behandlingen sätts ut permanent baserat på biverkningens allvarlighetsgrad. Om RVO diagnostiseras ska behandlingen med mirdametinib sättas ut permanent. Om symtomatisk RPED diagnostiseras ska behandlingen med mirdametinib avbrytas tills tillbakagång varefter dosen ska minskas när behandlingen återupptas. Hos patienter som diagnostiserats med RPED utan minskad synskärpa kan behandlingen fortgå, men oftalmologiska undersökningar ska utföras var 3:e vecka tills tillbakagång. (se avsnitt 4.2).

Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)

Asymtomatisk minskad LVEF ≥ 10 % från baslinjen förekom hos 16 % av de vuxna patienterna och 27 % av de pediatrika patienterna i ReNeu-studien. Alla fall av minskad LVEF hos vuxna eller pediatrika patienter i de kliniska studierna var asymtomatiska (se avsnitt 4.8).

Patienter med en historik av minskad LVEF eller en ejektionsfraktion vars baslinje ligger under den institutionella nedre gränsen för normal (lower limit of normal, LLN) har inte studerats. LVEF ska utvärderas med ekokardiografi före behandlingsstart för att fastställa baslinjevärdena, var 3:e månad under det första året och därefter enligt klinisk indikation. Före behandlingsstart ska patienterna ha en ejektionsfraktion som ligger över den institutionella LLN.

Minskad LVEF kan behandlas genom att avbryta behandlingen, minska dosen eller sätta ut behandlingen (se avsnitt 4.2).

Hudtoxicitet

Biverkningar i huden, inklusive utslag (acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag), torr hud, klåda, eksem och hårförändringar har rapporterats i ReNeu-studien (se avsnitt 4.8).

Patienter ska kontakta läkare eller sjuksköterska om de får en hudreaktion. Stödbehandling, t.ex. användning av mjukgörande kräm, ska insättas vid första tecken på hudtoxicitet. Behandlingen med mirdametininib ska avbrytas, dosen ska minskas eller sättas ut permanent baserat på biverkningens allvarlighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Risk för karcinogenicitet

En potentiell risk för karcinogenicitet hos människa kunde inte uteslutas i det kliniska exponeringsintervallet (se avsnitt 5.3).

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Mirdametininib rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6). Både manliga och kvinnliga patienter (som är fertila) ska rådas att använda effektiv preventivmetod.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för mirdametininib

In vitro-studier visade att mirdametininib metaboliseras av flera uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) och karboxylesteras (CES)-enzymer. Inga kliniska utvärderingsstudier av effekten av en stark inducerare och hämmare av dessa enzymer har utförts. Därför ska försiktighet vidtas när mirdametininib används samtidigt med läkemedel kända för att inducera eller hämma dessa enzymer: probenecid, diklofenak (UGT-hämmare), rifampicin (UGT-inducerare) (se avsnitt 5.2).

Effekter av mirdametininib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Hormonbaserade preventivmedel

Effekten av mirdametininib på exponeringen för systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel har inte utvärderats. Därför ska även användning av en barriärmetod rekommenderas för kvinnor som använder systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Effekter av magsyra-reducerande medel på mirdametininib

Kombinationen av mirdametininib med protonpumphämmare, antacida eller H₂-receptorantagonister förväntas inte ha klinisk betydelse eftersom mirdametininibs lösningsförmåga inte är pH-beroende. Ezmekly kan användas samtidigt med medel som modifierar gastriskt pH (dvs. H₂-receptorantagonister och protonpumphämmare) utan några restriktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Kvinnor i fertil ålder ska informeras om att Ezmekly kan skada fostret och att de ska undvika att bli gravida medan de får Ezmekly. Det rekommenderas att fertila kvinnor tar ett graviditetstest innan de påbörjar behandlingen. Både kvinnliga och manliga patienter (som är fertila) ska rådas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader respektive 3 månader efter den sista dosen. Effekten av mirdametinib på exponeringen för systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel har inte utvärderats och därför ska kvinnor som använder systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel rekommenderas att även använda en barriärmetod.

Graviditet

Det finns begränsade data om användningen av mirdametinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ezmekly ska inte användas under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om en kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient som får Ezmekly blir gravid, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om mirdametinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för detta ammade barnet kan inte uteslutas och därför ska amningen avbrytas under behandlingen med Ezmekly och inte återupptas förrän 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd hos djur kan Ezmekly eventuellt försämra fertiliteten hos fertila män och kvinnor. Effekternas reversibilitet hos reproduktionsorganen hos hon- och handjur är okänd (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om mirdametinibs effekter på fertilitet hos människa. Den potentiella risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ezmekly kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattnings- och dimsyn har rapporterats under behandling med mirdametinib (se avsnitt 4.8). Patienter som får dessa symtom ska iakttäta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den vuxna poolen av NF1-patienter, var de vanligaste biverkningarna av alla grader acneiform dermatit (83 %), diarré (55 %), illamående (55 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blod (47 %), muskuloskeletal smärta (41 %), kräkningar (37 %) och utmattnings- (36 %). Biverkningar som ledde till utsättning hos >1 vuxna patienter var acneiform dermatit, diarré, illamående, utslag och kräkningar. Följande allvarliga biverkningar rapporterades: buksmärta (3 %), muskuloskeletal smärta (1,3 %) och retinal venocklusion (1,3 %).

I den pediatrika poolen av NF1-patienter var de vanligaste biverkningarna av alla grader förhöjt kreatinfosfokinas i blod (59 %), diarré (53 %), acneiform dermatit (43 %), muskuloskeletal smärta (41 %), buksmärta (40 %), kräkningar (40 %) och huvudvärk (36 %). Följande allvarliga biverkningar rapporterades: muskuloskeletal smärta (1,7 %).

Biverkningslista i tabellform

Säkerhetsprofilen för mirdametinib har fastställts efter en utvärdering av en kombinerad säkerhetspopulation på 75 vuxna och 58 pediatrika patienter som fick doser på 2 mg/m² två gånger dagligen under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel. Denna pool av patienter bestod av 114 patienter (58 vuxna, 56 pediatrika) i ReNeu (den pivotala datauppsättningen) och 19 patienter (17 vuxna, 2 pediatrika) i NF-106.

I den vuxna poolen (N = 75) var medianen för den totala behandlingstiden med mirdametinib 18,7 månader (intervall: 0,4 till 45,6 månader).

I den pediatrika poolen (N = 58, inklusive 32 patienter på ≥ 2 till 11 år) var medianen för den totala behandlingstiden med mirdametinib 21,9 månader (intervall: 1,6 till 40,1 månader).

Tabell 4 listar de biverkningar som identifierades i säkerhetspopulationen.

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA:s frekvenser och organsystem. Inom varje organsystem ordnas de föredragna termerna enligt minskande frekvens och sedan enligt minskande allvarlighetsgrad. Biverkningarnas frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 4. Biverkningar rapporterade i säkerhetspopulationen

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrik pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
Infektioner och infestationer	Paronyki	Vanliga (3 %)	-	Mycket vanliga (33 %)	-
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga (16 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (36 %)	Vanliga (2 %)
Ögon	Dimsyn	Vanliga (9 %)	-	Vanliga (7 %)	-
	Retinal venocklusion	Vanliga (3 %)	Vanliga (1 %)	-	-
	RPED (retinal pigmentepitelavlossning)	Vanliga (1 %)	-	-	-
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (55 %)	-	Mycket vanliga (53 %)	Vanliga (5 %)
	Illamående	Mycket vanliga (55 %)	-	Mycket vanliga (29 %)	-
	Kräkningar	Mycket vanliga (37 %)	-	Mycket vanliga (40 %)	-
	Buksmärta ^a	Mycket vanliga (20 %)	Vanliga (4 %)	Mycket vanliga (40 %)	Vanliga (3 %)

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrisk pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
	Förstoppning	Mycket vanliga (19 %)	-	Mycket vanliga (10 %)	-
	Muntorrhet	Vanliga (7 %)	-	-	-
	Stomatit ^b	Vanliga (5 %)	-	Mycket vanliga (19 %)	-
Hud och subkutan vävnad	Akneiform dermatit	Mycket vanliga (83 %)	Vanliga (7 %)	Mycket vanliga (43 %)	Vanliga (2 %)
	Utslag ^c	Mycket vanliga (17 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (33 %)	Vanliga (2 %)
	Torr hud	Mycket vanliga (13 %)	-	Mycket vanliga (17 %)	-
	Alopeci	Mycket vanliga (12 %)	-	Mycket vanliga (14 %)	-
	Klåda	Mycket vanliga (13 %)	-	Mycket vanliga (12 %)	-
	Eksem	Vanliga (3 %)	-	Mycket vanliga (14 %)	-
	Hårfärgsförändringar	Vanliga (1 %)	-	Mycket vanliga (12 %)	-
	Hårsammansättning, onormal	Vanliga (1 %)	-	Vanliga (5 %)	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta ^d	Mycket vanliga (41 %)	Vanliga (7 %)	Mycket vanliga (41 %)	Vanliga (2 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Utmattning	Mycket vanliga (36 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (12 %)	-
	Perifert ödem ^e	Mycket vanliga (12 %)	-	Vanliga (5 %)	-
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod	Mycket vanliga (47 %)	Vanliga (3 %)	Mycket vanliga (59 %)	Vanliga (5 %)
	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga (16 %)	-	Vanliga (9 %)	-
	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Mycket vanliga (14 %)	-	Mycket vanliga (24 %)	-

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrik pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
	Minskad ejektionsfraktion	Mycket vanliga (12 %)	-	Mycket vanliga (26 %)	Vanliga (2 %)
	Minskat antal neutrofila granulocyter	Vanliga (8 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (30 %)	Mycket vanliga (11 %)
	Minskat leukocytantal	Vanliga (7 %)	-	Mycket vanliga (39 %)	-
	Förhöjt ALAT	Vanliga (7 %)	-	Mycket vanliga (21 %)	-

^a Buksmärta inkluderar buksmärta och övre buksmärta.

^b Stomatit inkluderar stomatit, munsår, aftösa sår.

^c Utslag inkluderar utslag, makulopapulösa utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, papulösa utslag, exfoliativa utslag, papler, makulära utslag, kliande utslag.

^d Muskuloskeletal smärta inkluderar muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, artralgi, skeletal smärta.

^e Perifert ödem inkluderar perifert ödem, perifer svullnad.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Okulär toxicitet

I ReNeu-studien observerades retinal venocklusion (RVO) hos 3 % av de vuxna patienterna, inklusive RVO av grad 3 hos 1,7 % av patienterna, vilket resulterade i permanent utsättning. Asymtomatisk retinal pigmentepitelavlossning (RPED) av grad 1 förekom hos 1,7 % av patienterna och behandlades utan dosmodifiering. Dimsyn rapporterades hos 12 % av de vuxna patienterna. Mediantiden till debut av okulär toxicitet hos vuxna var 147 dagar. Mediantiden till tillbakagång var 267 dagar. Hos dessa vuxna rapporterade 38 % av patienterna att den okulära toxiciteten gick tillbaka, medan 25 % rapporterade att händelserna gick tillbaka med följd tillstånd.

Dimsyn rapporterades hos 7 % av de pediatrika patienterna. Mediantiden till debut av dimsyn var 161 dagar hos de pediatrika patienterna. Mediantiden tills det gick tillbaka var 29 dagar. Alla pediatrika patienter rapporterade att händelserna med dimsyn gick tillbaka (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)

I ReNeu-studien rapporterades asymtomatisk minskad LVEF hos 16 % av de vuxna. Endast en av dessa patienter rapporterade en LVEF på < 50% vilket ledde till utsättning varefter värdena återgick till det normala. Av de återstående vuxna patienterna med minskad LVEF gjorde fem ett dosavbrott och för en patient gjordes en dosminskning. Mediantiden till debut av minskad LVEF hos vuxna var 70 dagar. Minskningen av LVEF gick tillbaka hos 89 % av de vuxna patienterna.

I ReNeu-studien rapporterades asymtomatisk minskad LVEF hos 27 % av de pediatrika patienterna. En av dessa patienter rapporterade en LVEF på < 50% som återgick till normala värden utan dosmodifiering. En patient hade en minskad LVEF av grad 3 som gick tillbaka utan dosmodifiering och en annan patient med minskad LVEF av grad 2 gjorde ett dosavbrott. De återstående 12 patienterna med händelser med minskad LVEF var av grad 2 och inga åtgärder vidtogs med avseende på studiebehandlingen i respons på dessa händelser. Mediantiden till debut av minskad LVEF hos pediatrika patienter var 132 dagar. Minskningen av LVEF gick tillbaka hos 67 % av de pediatrika patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hudtoxicitet

I ReNeu-studien förekom acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag hos 90 % av de vuxna patienterna. Acneiform dermatit av grad 3 och andra utslag förekom hos 9 % respektive 1,7 % av de vuxna patienterna. Utslag resulterade i utsättning hos 10 % av de vuxna och dosminskningar hos 10 % av de vuxna. Mediantiden till debut av utslag var 9 dagar hos de vuxna patienterna. Mediantiden till tillbakagång var 115 dagar. Hos dessa vuxna patienter rapporterade 33 (64 %) tillbakagång av utslagen, 3 (6 %) rapporterade tillbakagång med följd tillstånd och 8 (15 %) rapporterade att deras utslag höll på att gå tillbaka.

I ReNeu-studien förekom acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag hos 70 % av de pediatrika patienterna. Acneiform dermatit av grad 3 och icke-acneiforma utslag förekom hos 1,8 % respektive 1,8 %. Utslag resulterade i utsättning hos 4 % av de pediatrika patienterna och dosminskningar hos 4 % av de pediatrika patienterna. Acneiform dermatit förekom med en högre frekvens hos patienter på 12 till 17 år, medan andra utslag förekom med en högre frekvens hos patienter på 2 till 11 år. Mediantiden till debut av utslag hos pediatrika patienter var 15 dagar. Mediantiden till tillbakagång var 155 dagar. Hos dessa pediatrika patienter rapporterade 27 (69 %) tillbakagång av utslagen, 3 (8 %) rapporterade att deras utslag höll på att gå tillbaka (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Muskuloskeletal smärta

I ReNeu-studien rapporterades muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, artralgi och skeletal smärta) hos 41 % av de vuxna och 41 % av de pediatrika patienterna. Samtidiga läkemedel som användes för att behandla muskuloskeletal smärta inkluderade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, icke-opioida analgetika och glukokortikoider. Behandla muskuloskeletal smärta enligt klinisk indikation.

Förhöjt ASAT och ALAT

I ReNeu-studien observerades ökade laboratorievärden för ALAT hos 9 % av de vuxna och 21 % av de pediatrika patienterna. Ökade laboratorievärden för ASAT observerades hos 18 % av de vuxna och 9 % av de pediatrika patienterna. Alla händelser var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad och inga händelser av grad 3 rapporterades. Ökningarna av ALAT och ASAT resulterade inte i några utsättningar, dosminskningar eller avbrott. Övervaka och behandla ökningarna av ALAT och ASAT enligt klinisk indikation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget specifik behandling för överdosering. Vid överdosering ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på biverkningar och få stödbehandling och lämplig övervakning efter behov. Dialys är ineffektivt för behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, mitogenaktiverade proteinkinas (MEK) hämmare, ATC-kod: L01EE05

Verkningsmekanism

Mirdametinib är en selektiv, icke-kompetitiv hämmare av MEK1/2 (mitogenaktiverad proteinkinase 1 och 2). Mirdametinib blockerar MEK-aktiviteten och RAS-RAF-MEK-signaleringsvägen (rat sarcoma (RAS), rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)). Därmed blockerar MEK-hämningen proliferation och överlevnad av tumörceller vars RAF-MEK-ERK-signaleringsväg (extracellular related kinase, ERK) är aktiverad.

Klinisk effekt

Effekten av mirdametinib utvärderades hos 114 patienter i ReNeu, en multicenter, öppen, enarmad, fas-2-studie av patienter på ≥ 2 år med symtomatiskt inoperabelt NF1-PN som orsakar signifikant morbiditet. Ett inoperabelt PN definierades som ett PN som inte kan avlägsnas helt på kirurgisk väg utan risk för betydande morbiditet på grund av: inkapsling eller PN:ets nära proximitet till vitala strukturer, invasivitet eller höga vaskuläritet. Patienterna fick Ezmekly 2 mg/m² oralt två gånger dagligen under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträdde.

Totalt 58 vuxna patienter fick Ezmekly. Medianåldern var 34,5 år (intervall på 18 till 69 år); 85 % var kaukasier, 64 % var kvinnor och 3,4 % var äldre än 65 år. Ungefär hälften av patienterna (53 %) hade ett progressivt PN när de gick med i studien, 48 % hade tumören i huvudet eller halsen och 69 % hade tidigare genomgått kirurgi. Alla patienter hade signifikanta morbiditeter. De vanligaste rapporterade morbiditeterna var smärta (90 %), kroppsavvikelse eller större deformitet (52 %) och motorisk dysfunktion (40 %).

Totalt 56 pediatrika patienter fick Ezmekly; 57 % var 2 till 11 år och 43 % var 12 till 17 år. Medianåldern var 10,0 år (intervall på 2 till 17 år); 66 % var kaukasier och 54 % var kvinnor. Hälften av deltagarna (50%) hade sin tumör i huvudet eller halsen, de flesta deltagarna hade ett progressivt PN när de gick med i studien (63 %) och 36 % hade tidigare genomgått kirurgi. Majoriteten av patienterna (96 %) hade signifikanta morbiditeter. De vanligaste rapporterade morbiditeterna var smärta (70 %), kroppsavvikelse eller större deformitet (50 %) och motorisk dysfunktion (27 %).

Det primära effektmåttet var bekräftad andel objektiv respons (objective response rate, ORR), definierat som procentandel patienter med fullständig respons (försvinnande av mål-PN) eller bekräftad partiell respons (≥ 20 % minskning av PN:s volym som bekräftats med konsekutiva tumörbedömningar ungefär var fjärde cykel inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen). Tumörresponsstatus bedömdes i en blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR) ungefär var fjärde cykel med hjälp av volumetrisk magnetresonanstomografisk (MR) analys. Andelen objektiv respons bedömdes med kriterierna för Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) med två konsekutiva bedömningar av partiell respons eller fullständig respons genom en BICR inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen.

Ett sekundärt effektmål var att fastställa responsdurationen för patienter som uppnådde en bekräftad objektiv respons.

Effektresultaten visas i tabell 5. Mediantiden till första respons var 7,8 månader (intervall: 4,0 månader till 19,0 månader) för den vuxna kohorten och 7,9 månader (intervall: 4,1 månader till 18,8 månader) för den pediatrika kohorten. Mediandurationen för respons uppnåddes inte för någon av kohorterna.

Tabell 5. Effektnesultat i ReNeu

	Vuxna (N=58)	Pediatriska (N=56)
Bekräftad andel objektiv respons enligt REiNS genom BICR^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % KI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bekräftat fullständigt svar, n (%)	0	0
Bekräftat partiellt svar, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Responsduration		
DoR ≥ 12 månader ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 månader ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; BICR = blindad oberoende central granskning (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = responsduration

^a Bekräftad andel objektiv respons definierades som två konsekutiva bedömningar av partiell respons eller fullständig respons bedömda genom en BICR inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen.

^b Patienter för vilka det saknades MR-undersökning efter fastställandet av baslinjen eller utan någon bekräftad objektiv respons betraktades som icke-responsiva.

^c Beräknat med Clopper-Pearson-metoden.

^d Responsdurationen (data-cut-off, juni 2024) beräknades med Kaplan-Meier-metoden.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för mirdametinib studerades hos friska deltagare, NF1-PN-patienter och patienter med avancerad cancer.

Absorption

Efter flera orala doser på 2 mg/m² två gånger dagligen låg det geometriska genomsnittet [% geometrisk variationskoefficient (CV)] för C_{max} och AUC_{last} hos vuxna deltagare med NF1-PN på 188 (52 %) ng/ml respektive 431 (43 %) ng × tim/ml. Efter orala doser gav mirdametinib upphov till högsta plasmakoncentration vid steady-state (T_{max}) ungefär en timme efter dosen.

Effekten av matintag

Hos friska vuxna deltagare som fick en engångsdos på 20 mg mirdametinib samtidigt med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll resulterade i 43 % lägre C_{max}, medan det inte blev några signifikanta förändringar av arean under koncentration-tid-kurvan (AUC) (AUC_{inf} minskade med 7 %). Tiden det tog att uppnå maxkoncentration (T_{max}) fördröjdes med ungefär 3 timmar. Effekten på C_{max} anses inte vara kliniskt relevant eftersom det saknas effekt på totalexponeringen.

Distribution

Efter en oral engångsdos på 4 mg [^{14}C]mirdametinib hos friska deltagare var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen mirdametinib 255 l. Den humana plasmaproteinbindningen är > 99 %. Mirdametinib binds huvudsakligen till humant serumalbumin (> 99 %). Bindningen till orosomukoid varierade från 17,2 % till 54,3 %. Blod/plasma-kvoten för mirdametinib är 0,61.

Metabolism

Mirdametinib metaboliseras i hög utsträckning via glukuronidering, hydrolys och oxidering via enzymerna uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) och karboxylesteras (CES), vilket resulterar i M22 (en sekundär O-glukuronid-metabolit) respektive M15 (en karboxylsyra-metabolit). Mindre än 10 % utsöndras oförändrat.

Interaktioner

Effekten av mirdametinib på CYP450-enzym

In vitro är mirdametinib, M15 och M22 inte hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Mirdametinib och M22 hämmar inte CYP2C8 eller CYP2C9. M15 är en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro*, men det finns en låg potential för hämning av kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* är mirdametinib inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Mirdametinib är en inducerare av CYP3A4 *in vitro*, men det finns en låg potential för inducering av CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekten av mirdametinib på UDP-glukuronosyltransferas (UGT)

Mirdametinib inte en hämmare av isoformerna UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller UGT2B15 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. *In vitro* var M15 inte en hämmare av isoformerna UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eller UGT2B17. M15 är en hämmare av UGT1A1, UGT1A9 och UGT2B7 *in vitro*, men det finns en låg potential för hämning av kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekten av mirdametinib på transportörer av läkemedlet

In vitro är mirdametinib och M15 inte hämmare av transportörerna av bröstcancerresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

In vitro är M22 inte en hämmare av transportörerna av P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K. Baserat på *in vitro*-studier är M22 en hämmare av BCRP, OATP1B1 och OATP2B1, men den kliniska relevansen av dessa effekter kan inte fastställas eftersom osäkerhet föreligger beträffande de maximala plasmakoncentrationerna av M22 och dess proteinbindning.

Baserat på *in vitro*-studier är mirdametinib ett substrat för BCRP- och P-gp-transportörer och M15 är ett substrat för BCRP, men de är sannolikt inte kliniskt relevanta.

Eliminering

Efter en engångsdos av 4 mg radiomärkt mirdametinib hos friska vuxna deltagare, återfanns 68 % av dosen i urin (0,7 % oförändrat) medan 27 % återfanns i avföringen (8,7 % oförändrat i urin och avföring). Den genomsnittliga terminala halveringstiden är 28 timmar. Skenbar systemisk clearance (CL/F) är 6,34 l/tim.

Linjäritet

Exponeringarna för mirdametinib, enligt uppmätt $C_{\max}$ och AUC_{tau} , ökar generellt dosproportionellt från 1 mg QD/två gånger dagligen till 30 mg två gånger dagligen. Ett linjärt förhållande mellan dos och exponering verifierades med populationsfarmakokinetiska analyser över dosintervallet 1 mg till 20 mg mirdametinib två gånger dagligen. Den genomsnittliga ackumuleringskvoten varierade från 1,1 till 1,9 för alla dosnivåer från 1 till 30 mg.

Steady-state-koncentrationer hos patienter med NF1-PN uppnås i genomsnitt efter ungefär 6 dagars upprepad administrering.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, har ålder (2 till 86 år), kön och etnicitet (72 % vita, 11 % svarta eller afroamerikanska och 12 % asiater) ingen betydande inverkan på farmakokinetiken för mirdametinib.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium.

Patienter med en kreatininclearance som tyder på lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion deltog i de kliniska studierna av mirdametinib. Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad baserat på kreatininclearance) påverkar inte exponeringen för mirdametinib.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med lätt nedsatt leverfunktion tyder inte på några betydande effekter på exponeringen.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen hos barn liknar den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Mirdametinib var inte gentoxiskt i en bakterieanalys av omvänd mutation (Ames) eller i en *in vitro*-analys av kromosomala avvikelser i humana leukocyter, men var tvetydig i *in vivo*-studien av mikronukleus och *in vivo*-studien av kromosomala avvikelser hos råttor. En risk för gentoxicitet hos människa kunde inte uteslutas för det kliniska exponeringsintervallet.

Mirdametinib var inte karcinogent hos transgena möss vid en dos på 5 mg/kg/dag (3 gånger exponeringen för människa). Eftersom en risk för gentoxicitet hos människa inte kunde uteslutas för den kliniska exponeringen och den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råttor utfördes med exponeringar som låg under den kliniska exponeringen, kunde inte en karcinogenicitetsrisk uteslutas.

Allmäntoxicitet

I toxicitetsstudier med upprepad oral dosering som utfördes i upp till 3 månader på råttor och hund, berodde de primära toxiciteterna på MEK-hämning i hud och magtarmkanalen vid doser som låg under exponeringen hos människa. I 3-månadersstudien av mirdametinib på råttor, vid doser som ungefär motsvarade exponeringen hos människa, uppvisade råttorna dysplasi i femorala epifysära tillväxtplattan, metafysär hypocellularitet i de långa benens benmärg samt metafysär förtjockning av

de långa benens trabekulära ben. Hanrättorna var känsligare för dessa effekter. Dessa benefakter sågs inte hos andra arter (hund, apa eller mus). Det har inte utvärderats huruvida dysplasi i epifysära tillväxtplattor är reversibelt. Hos råttor observerades systemisk mineralisering och okulära fynd (opaciteter och atrofi i hornhinnan eller förtunning av hornhinneepitelet) i toxicitetsstudier med upprepad dosering där doserna låg under exponeringen för människa. Förhöjda leverenzymmer (råttor) och hepatocellulär nekros (råttor, mus och hund) observerades vid exponeringar som ungefär motsvarade klinisk exponering. I en 2-veckorsstudie på krabmakak observerades toxiciteten för gallblåsa vid exponeringar som var > 2,5 gånger exponeringen för människa.

CNS-effekterna observerades hos hund i 3-månadersstudien vid exponeringar som var ungefär 1,5 gånger exponeringen för människa; dessa effekter hos hund, inklusive försämrad balans och tremor, var reversibla och det fanns inga mikroskopiska korrelationer.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I en fertilitetsstudie av han- och honrättor, där mirdametinib gavs i doser på upp till 1,0 mg/kg/dag (ungefär motsvarande exponeringen för människa vid den rekommenderade dosen baserat på AUC), påverkades inte parnings- eller fertilitetsförmågan hos något av könen. I en 3-månaders toxikologistudie av upprepad dosering hos råttor orsakade mirdametinib minskad ovarievikt och en ökning av follikulära cystor associerade med minskat antal gulkroppar vid doser på $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 gånger exponeringen för människa) såväl som testikulär hypocellularitet och minskad vikt av epididymis vid 1 mg/kg/dag (2,1 gånger exponeringen för människa).

I preliminära studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos dräktiga rättor och kaniner med oral dosering av mirdametinib inducerades förlust efter implantation (tidig och sen resorption) och minskad fetal kroppsvikt vid exponeringar som låg under exponeringen för människa vid den rekommenderade dosen. I den preliminära rättstudien hade ett enda foster missbildningar i extremitet vid doser som var 3,6 gånger högre än den rekommenderade dosen för människa. Definitiva embryofetala och pre- och postnatale utvecklingsstudier utfördes inte med mirdametinib.

Fototoxicitet

En *in vitro*-analys av fototoxicitet i fibroblaster från mus var tvetydig för mirdametinib vid betydligt högre koncentrationer än de kliniska exponeringarna och det kvarhölls inte i huden eller ögonen på råttor, vilket tyder på att det är en låg risk för fototoxicitet hos patienter som tar mirdametinib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Kapselhölje

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Briljantblått (E133)

Tryckfärg

Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Renat vatten
Shellack (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) säkrad med barnsäker förslutning och induktionsförsegling av aluminiumfolie.

1 mg hårda kapslar tillhandahålls i en kartong innehållande en burk med 42 kapslar.
2 mg hårda kapslar tillhandahålls i en kartong innehållande en burk med 42 eller 84 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juli 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller 1 mg mirdametinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett.

Ovala, vita till benvita dispergerbara tabletter (ungefär 6 mm x 9 mm), präglade med "S" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ezmekly som monoterapi är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatriska och vuxna patienter med neurofibrom av typ 1 (NF1) som är 2 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ezmekly ska insättas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med NF1-relaterade tumörer.

Dosering

Den rekommenderade dosen Ezmekly är 2 mg/m² kroppsytan, två gånger dagligen (ungefär var 12:e timme) under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel. Maxdosen är 4 mg två gånger dagligen (se tabell 1).

Ezmekly finns även att tillgå formulerad som en hård kapsel. Det rekommenderas att de dispergerbara tabletterna används för patienter som är 2 till < 6 år och vuxna som inte kan svälja kapslarna hela. Den rekommenderade dosen för patienter med en kroppsytan på mindre än 0,40 m² har inte fastställts.

Tabell 1: Rekommenderas dos baserat på kroppsytan

Kroppsytan	Rekommenderad dos
0,40 till 0,69 m ²	1 mg två gånger dagligen
0,70 till 1,04 m ²	2 mg två gånger dagligen
1,05 till 1,49 m ²	3 mg två gånger dagligen
≥ 1,50 m ²	4 mg två gånger dagligen

Behandlingstid

Behandlingen med Ezmekly ska fortgå tills PN-progression eller utveckling av oacceptabel toxicitet uppträder.

Glömd dos

Om en dos Ezmekly glöms bort ska inte en extra dos tas. Patienten ska fortsätta med nästa planerade dos.

Kräkningar

Vid kräkningar efter administrering av Ezmekly ska inte en extra dos tas. Patienten ska fortsätta med nästa planerade dos. Behandla händelser med kräkningar enligt klinisk indikation, inklusive användning av antiemetika.

Dosändringar

Upphåll och/eller dosminskning eller permanent utsättning av Ezmekly kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Rekommenderade dosminskningar ges i tabell 2. Sätt ut behandlingen permanent hos patienter som inte tolererar Ezmekly efter en dosminskning.

Tabell 2: Rekommenderade dosminskningar

Kroppsyta	Minskad dos	
	Morgon	Kväll
0,40 till 0,69 m ²	1 mg en gång dagligen	
0,70 till 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 till 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Behandling av patienter enligt de biverkningar som associeras med detta läkemedel presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosmodifieringar för biverkningar

Biverkningens allvarlighetsgrad^a	Rekommenderad dosmodifiering för Ezmekly
Okulär toxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8)	
Grad ≤ 2	Fortsätt med behandlingen. Överväg oftalmologiska undersökningar varannan till var 4:e vecka tills förbättring uppnås.
Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Om återhämtning sker ≤ 14 dagar, återuppta med minskad dos (se tabell 2). Om återhämtning sker > 14 dagar, överväg utsättning.
Asymtomatisk retinal pigmentepitelavlossning (RPED) av alla grader	Fortsätt med behandlingen. En oftalmologisk undersökning ska utföras var 3:e vecka tills tillbakagång.
Symtomatisk RPED	Avbryt behandlingen tills tillbakagång. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Retinal venocklusion (RVO)	Sätt ut behandlingen permanent.
Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) (se avsnitt 4.4 och 4.8)	
Asymtomatisk absolut minskad LVEF på mindre än 20 % och över den nedre normalgränsen.	Fortsätt med behandlingen.
Asymtomatisk absolut minskad LVEF, 10 % eller mer från baslinjen och under den nedre normalgränsen.	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
För alla fall av absolut minskad LVEF på 20 % eller mer från baslinjen.	Sätt ut behandlingen permanent.
Hudtoxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8)	
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av grad 1 eller 2	Fortsätt med behandlingen.
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av icke-tolerabel grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Acneiform dermatit eller icke-acneiforma utslag av grad 3 eller grad 4	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Övriga biverkningar (se avsnitt 4.8)	
Icke-tolerabel grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2).
Grad 4	Avbryt behandlingen tills förbättring uppnås. Återuppta med minskad dos (se tabell 2). Överväg utsättning.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter i åldern 65 år eller äldre. Det finns begränsade kliniska data från patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Ezmekly har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 15$ till < 30 ml/min) eller patienter med njursjukdom i slutstadium och därför kan inga dosrekommendationer ges (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > ULN till 1,5x ULN eller totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN) baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Ezmekly har inte studerats hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion och därför kan ingen dosrekommendation ges (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ezmekly hos barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ezmekly är för oral användning.

De dispergerbara tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Ezmekly dispergerbara tabletter kan sväljas hela eller, om dosering av hela dispergerbara tabletter inte är möjlig, så kan de dispergerbara tabletterna lösas upp i vatten innan de administreras oralt via en doseringsbägare. Ezmekly oral suspension kan även administreras via en enteral näringssond. Se avsnitt 6.6 för instruktioner angående beredning och administrering av den orala suspensionen.

Ezmekly finns även att tillgå formulerad som en kapsel. Det rekommenderas att de dispergerbara tabletterna används för patienter som är 2 till < 6 år och vuxna som inte kan svälja kapslarna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulär toxicitet

Patienterna ska rådas att rapportera eventuella nya synstörningar. RVO (retinal venocklusion) och RPED (retinal pigmentepitelavlossning) var vanligt förekommande i rapporter från vuxna patienter som fick Ezmekly i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Före behandlingsstart ska barn, ungdomar och vuxna genomgå en utförlig oftalmologisk undersökning. Dessa ska även utföras vid regelbundna intervall under behandlingen och så fort en patient rapporterar nya eller försämrande synförändringar, såsom dimsyn. Vid okulära biverkningar ska behandlingen med mirdametinib avbrytas varefter dosen ska minskas eller behandlingen sätts ut permanent baserat på biverkningens allvarlighetsgrad. Om RVO diagnostiseras ska behandlingen med mirdametinib sätts ut permanent. Om symtomatisk RPED diagnostiseras ska behandlingen med mirdametinib avbrytas tills tillbakagång varefter dosen ska minskas när behandlingen återupptas. Hos patienter som diagnostiserats med RPED utan minskad synskärpa kan behandlingen fortgå, men oftalmologiska undersökningar ska utföras var 3:e vecka tills tillbakagång. (se avsnitt 4.2).

Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)

Asymtomatisk minskad LVEF ≥ 10 % från baslinjen förekom hos 16 % av de vuxna patienterna och 27 % av de pediatrika patienterna i ReNeu-studien. Alla fall av minskad LVEF hos vuxna eller pediatrika patienter i de kliniska studierna var asymtomatiska (se avsnitt 4.8).

Patienter med en historik av minskad LVEF eller en ejektionsfraktion vars baslinje ligger under den institutionella nedre gränsen för normal (lower limit of normal, LLN) har inte studerats. LVEF ska utvärderas med ekokardiografi före behandlingsstart för att fastställa baslinjevärdena, var 3:e månad under det första året och därefter enligt klinisk indikation. Före behandlingsstart ska patienterna ha en ejektionsfraktion som ligger över den institutionella LLN.

Minskad LVEF kan behandlas genom att avbryta behandlingen, minska dosen eller sätta ut behandlingen (se avsnitt 4.2).

Hudtoxicitet

Biverkningar i huden, inklusive utslag (acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag), torr hud, klåda, eksem och hårförändringar har rapporterats i ReNeu-studien (se avsnitt 4.8).

Patienter ska kontakta läkare eller sjuksköterska om de får en hudreaktion. Stödbehandling, t.ex. användning av mjukgörande kräm, ska insättas vid första tecken på hudtoxicitet. Behandlingen med mirdametininib ska avbrytas, dosen ska minskas eller sättas ut permanent baserat på biverkningens allvarlighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Risk för karcinogenicitet

En potentiell risk för karcinogenicitet hos människa kunde inte uteslutas i det kliniska exponeringsintervallet (se avsnitt 5.3).

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Mirdametininib rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6). Både manliga och kvinnliga patienter (som är fertila) ska rådas att använda effektiv preventivmetod.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dispergerbar tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för mirdametininib

In vitro-studier visade att mirdametininib metaboliseras av flera uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) och karboxylesteras (CES)-enzymer. Inga kliniska utvärderingsstudier av effekten av en stark inducerare och hämmare av dessa enzymer har utförts. Därför ska försiktighet vidtas när mirdametininib används samtidigt med läkemedel kända för att inducera eller hämma dessa enzymer: probenecid, diklofenak (UGT-hämmare), rifampicin (UGT-inducerare) (se avsnitt 5.2).

Effekter av mirdametininib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Hormonbaserade preventivmedel

Effekten av mirdametininib på exponeringen för systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel har inte utvärderats. Därför ska även användning av en barriärmetod rekommenderas för kvinnor som använder systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Effekter av magsyra-reducerande medel på mirdametininib

Kombinationen av mirdametininib med protonpumphämmare, antacida eller H₂-receptorantagonister förväntas inte ha klinisk betydelse eftersom mirdametininibs lösningsförmåga inte är pH-beroende. Ezmekly kan användas samtidigt med medel som modifierar gastriskt pH (dvs. H₂-receptorantagonister och protonpumphämmare) utan några restriktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Kvinnor i fertil ålder ska informeras om att Ezmekly kan skada fostret och att de ska undvika att bli gravida medan de får Ezmekly. Det rekommenderas att fertila kvinnor tar ett graviditetstest innan de påbörjar behandlingen. Både kvinnliga och manliga patienter (som är fertila) ska rådas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader respektive 3 månader efter den sista dosen. Effekten av mirdametinib på exponeringen för systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel har inte utvärderats och därför ska kvinnor som använder systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel rekommenderas att även använda en barriärmetod.

Graviditet

Det finns begränsade data om användningen av mirdametinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ezmekly ska inte användas under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om en kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient som får Ezmekly blir gravid, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om mirdametinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för detta ammade barnet kan inte uteslutas och därför ska amningen avbrytas under behandlingen med Ezmekly och inte återupptas förrän 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd hos djur kan Ezmekly eventuellt försämra fertiliteten hos fertila män och kvinnor. Effekternas reversibilitet hos reproduktionsorganen hos hon- och handjur är okänd (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om mirdametinibs effekter på fertilitet hos människa. Den potentiella risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ezmekly kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattnings- och dimsyn har rapporterats under behandling med mirdametinib (se avsnitt 4.8). Patienter som får dessa symtom ska iakttäta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den vuxna poolen av NF1-patienter, var de vanligaste biverkningarna av alla grader acneiform dermatit (83 %), diarré (55 %), illamående (55 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blod (47 %), muskuloskeletal smärta (41 %), kräkningar (37 %) och utmattnings- (36 %). Biverkningar som ledde till utsättning hos >1 vuxna patienter var acneiform dermatit, diarré, illamående, utslag och kräkningar. Följande allvarliga biverkningar rapporterades: buksmärta (3 %), muskuloskeletal smärta (1,3 %) och retinal venocklusion (1,3 %).

I den pediatriiska poolen av NF1-patienter var de vanligaste biverkningarna av alla grader förhöjt kreatinfosfokinas i blod (59 %), diarré (53 %), acneiform dermatit (43 %), muskuloskeletal smärta (41 %), buksmärta (40 %), kräkningar (40 %) och huvudvärk (36 %). Följande allvarliga biverkningar rapporterades: muskuloskeletal smärta (1,7 %).

Biverkningslista i tabellform

Säkerhetsprofilen för mirdametinib har fastställts efter en utvärdering av en kombinerad säkerhetspopulation på 75 vuxna och 58 pediatrika patienter som fick doser på 2 mg/m² två gånger dagligen under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel. Denna pool av patienter bestod av 114 patienter (58 vuxna, 56 pediatrika) i ReNeu (den pivotala datauppsättningen) och 19 patienter (17 vuxna, 2 pediatrika) i NF-106.

I den vuxna poolen (N = 75) var medianen för den totala behandlingstiden med mirdametinib 18,7 månader (intervall: 0,4 till 45,6 månader).

I den pediatrika poolen (N = 58, inklusive 32 patienter på ≥ 2 till 11 år) var medianen för den totala behandlingstiden med mirdametinib 21,9 månader (intervall: 1,6 till 40,1 månader).

Tabell 4 listar de biverkningar som identifierades i säkerhetspopulationen.

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA:s frekvenser och organsystem. Inom varje organsystem ordnas de föredragna termerna enligt minskande frekvens och sedan enligt minskande allvarlighetsgrad. Biverkningarnas frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 4. Biverkningar rapporterade i säkerhetspopulationen

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrik pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
Infektioner och infestationer	Paronyki	Vanliga (3 %)	-	Mycket vanliga (33 %)	-
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga (16 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (36 %)	Vanliga (2 %)
Ögon	Dimsyn	Vanliga (9 %)	-	Vanliga (7 %)	-
	Retinal venocklusion	Vanliga (3 %)	Vanliga (1 %)	-	-
	RPED (retinal pigmentepitelavlossning)	Vanliga (1 %)	-	-	-
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (55 %)	-	Mycket vanliga (53 %)	Vanliga (5 %)
	Illamående	Mycket vanliga (55 %)	-	Mycket vanliga (29 %)	-
	Kräkningar	Mycket vanliga (37 %)	-	Mycket vanliga (40 %)	-
	Buksmärta ^a	Mycket vanliga (20 %)	Vanliga (4 %)	Mycket vanliga (40 %)	Vanliga (3 %)

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrisk pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
	Förstopning	Mycket vanliga (19 %)	-	Mycket vanliga (10 %)	-
	Muntorrhet	Vanliga (7 %)	-	-	-
	Stomatit ^b	Vanliga (5 %)	-	Mycket vanliga (19 %)	-
Hud och subkutan vävnad	Acneiform dermatit	Mycket vanliga (83 %)	Vanliga (7 %)	Mycket vanliga (43 %)	Vanliga (2 %)
	Utslag ^c	Mycket vanliga (17 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (33 %)	Vanliga (2 %)
	Torr hud	Mycket vanliga (13 %)	-	Mycket vanliga (17 %)	-
	Alopeci	Mycket vanliga (12 %)	-	Mycket vanliga (14 %)	-
	Klåda	Mycket vanliga (13 %)	-	Mycket vanliga (12 %)	-
	Eksem	Vanliga (3 %)	-	Mycket vanliga (14 %)	-
	Hårfärgsförändringar	Vanliga (1 %)	-	Mycket vanliga (12 %)	-
	Hårsammansättning, onormal	Vanliga (1 %)	-	Vanliga (5 %)	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta ^d	Mycket vanliga (41 %)	Vanliga (7 %)	Mycket vanliga (41 %)	Vanliga (2 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Mycket vanliga (36 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (12 %)	-
	Perifert ödem ^e	Mycket vanliga (12 %)	-	Vanliga (5 %)	-
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod	Mycket vanliga (47 %)	Vanliga (3 %)	Mycket vanliga (59 %)	Vanliga (5 %)
	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga (16 %)	-	Vanliga (9 %)	-

MedDRA:s organsystem	MedDRA:s term	Vuxen pool (N=75)		Pediatrisk pool (N=58)	
		Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre	Total frekvens (alla grader av CTCAE)	Frekvens av CTCAE av grad 3 och högre
	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Mycket vanliga (14 %)	-	Mycket vanliga (24 %)	-
	Minskad ejektionsfraktion	Mycket vanliga (12 %)	-	Mycket vanliga (26 %)	Vanliga (2 %)
	Minskat antal neutrofila granulocyter	Vanliga (8 %)	Vanliga (1 %)	Mycket vanliga (30 %)	Mycket vanliga (11 %)
	Minskat leukocytantal	Vanliga (7 %)	-	Mycket vanliga (39 %)	-
	Förhöjt ALAT	Vanliga (7 %)	-	Mycket vanliga (21 %)	-

^a Buksmäta inkluderar buksmäta och övre buksmäta.

^b Stomatit inkluderar stomatit, munsår, aftösa sår.

^c Utslag inkluderar utslag, makulopapulösa utslag, pustulära utslag, erytematösa utslag, papulösa utslag, exfoliativa utslag, papler, makulära utslag, kliande utslag.

^d Muskuloskeletal smärta inkluderar muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, artralgi, skeletal smärta.

^e Perifert ödem inkluderar perifert ödem, perifer svullnad.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Okulär toxicitet

I ReNeu-studien observerades retinal venocklusion (RVO) hos 3 % av de vuxna patienterna, inklusive RVO av grad 3 hos 1,7 % av patienterna, vilket resulterade i permanent utsättning. Asymtomatisk retinal pigmentepitelavlossning (RPED) av grad 1 förekom hos 1,7 % av patienterna och behandlades utan dosmodifiering. Dimsyn rapporterades hos 12 % av de vuxna patienterna. Mediantiden till debut av okulär toxicitet hos vuxna var 147 dagar. Mediantiden till tillbakagång var 267 dagar. Hos dessa vuxna rapporterade 38 % av patienterna att den okulära toxiciteten gick tillbaka, medan 25 % rapporterade att händelserna gick tillbaka med följd tillstånd.

Dimsyn rapporterades hos 7 % av de pediatrika patienterna. Mediantiden till debut av dimsyn var 161 dagar hos de pediatrika patienterna. Mediantiden tills det gick tillbaka var 29 dagar. Alla pediatrika patienter rapporterade att händelserna med dimsyn gick tillbaka (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)

I ReNeu-studien rapporterades asymtomatisk minskad LVEF hos 16 % av de vuxna. Endast en av dessa patienter rapporterade en LVEF på < 50% vilket ledde till utsättning varefter värdena återgick till det normala. Av de återstående vuxna patienterna med minskad LVEF gjorde fem ett dosavbrott och för en patient gjordes en dosminskning. Mediantiden till debut av minskad LVEF hos vuxna var 70 dagar. Minskningen av LVEF gick tillbaka hos 89 % av de vuxna patienterna.

I ReNeu-studien rapporterades asymtomatisk minskad LVEF hos 27 % av de pediatrika patienterna. En av dessa patienter rapporterade en LVEF på < 50% som återgick till normala värden utan dosmodifiering. En patient hade en minskad LVEF av grad 3 som gick tillbaka utan dosmodifiering och en annan patient med minskad LVEF av grad 2 gjorde ett dosavbrott. De återstående 12 patienterna med händelser med minskad LVEF var av grad 2 och inga åtgärder vidtogs med avseende på studiebehandlingen i respons på dessa händelser. Mediantiden till debut av minskad LVEF hos pediatrika patienter var 132 dagar. Minskad LVEF gick tillbaka hos 67 % av de pediatrika patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hudtoxicitet

I ReNeu-studien förekom acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag hos 90 % av de vuxna patienterna. Acneiform dermatit av grad 3 och andra utslag förekom hos 9 % respektive 1,7 % av de vuxna patienterna. Utslag resulterade i utsättning hos 10 % av de vuxna och dosminskningar hos 10 % av de vuxna. Mediantiden till debut av utslag var 9 dagar hos de vuxna patienterna. Mediantiden till tillbakagång var 115 dagar. Hos dessa vuxna patienter rapporterade 33 (64 %) tillbakagång av utslagen, 3 (6 %) rapporterade tillbakagång med följdtilstånd och 8 (15 %) rapporterade att deras utslag höll på att gå tillbaka.

I ReNeu-studien förekom acneiform dermatit och icke-acneiforma utslag hos 70 % av de pediatrika patienterna. Acneiform dermatit av grad 3 och icke-acneiforma utslag förekom hos 1,8 % respektive 1,8 %. Utslag resulterade i utsättning hos 4 % av de pediatrika patienterna och dosminskningar hos 4 % av de pediatrika patienterna. Acneiform dermatit förekom med en högre frekvens hos patienter på 12 till 17 år, medan andra utslag förekom med en högre frekvens hos patienter på 2 till 11 år. Mediantiden till debut av utslag hos pediatrika patienter var 15 dagar. Mediantiden till tillbakagång var 155 dagar. Hos dessa pediatrika patienter rapporterade 27 (69 %) tillbakagång av utslagen, 3 (8 %) rapporterade att deras utslag höll på att gå tillbaka (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Muskuloskeletal smärta

I ReNeu-studien rapporterades muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremitet, ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, artralgi och skeletal smärta) hos 41 % av de vuxna och 41 % av de pediatrika patienterna. Samtidiga läkemedel som användes för att behandla muskuloskeletal smärta inkluderade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, icke-opioida analgetika och glukokortikoider. Behandla muskuloskeletal smärta enligt klinisk indikation.

Förhöjt ASAT och ALAT

I ReNeu-studien observerades ökade laboratorievärden för ALAT hos 9 % av de vuxna och 21 % av de pediatrika patienterna. Ökade laboratorievärden för ASAT observerades hos 18 % av de vuxna och 9 % av de pediatrika patienterna. Alla händelser var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad och inga händelser av grad 3 rapporterades. Ökningarna av ALAT och ASAT resulterade inte i några utsättningar, dosminskningar eller avbrott. Övervaka och behandla ökningarna av ALAT och ASAT enligt klinisk indikation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget specifik behandling för överdosering. Vid överdosering ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på biverkningar och få stödbehandling och lämplig övervakning efter behov. Dialys är ineffektivt för behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, mitogenaktiverade proteinkinas (MEK) hämmare, ATC-kod: L01EE05

Verkningsmekanism

Mirdametinib är en selektiv, icke-kompetitiv hämmare av MEK1/2 (mitogenaktiverad proteinkinas 1 och 2). Mirdametinib blockerar MEK-aktiviteten och RAS-RAF-MEK-signaleringsvägen (rat sarcoma (RAS), rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)). Därmed blockerar MEK-hämningen proliferation och överlevnad av tumörceller vars RAF-MEK-ERK-signaleringsväg (extracellular related kinase, ERK) är aktiverad.

Klinisk effekt

Effekten av mirdametinib utvärderades hos 114 patienter i ReNeu, en multicenter, öppen, enarmad, fas-2-studie av patienter på ≥ 2 år med symtomatiskt inoperabelt NF1-PN som orsakar signifikant morbiditet. Ett inoperabelt PN definierades som ett PN som inte kan avlägsnas helt på kirurgisk väg utan risk för betydande morbiditet på grund av: inkapsling eller PN:ets nära proximitet till vitala strukturer, invasivitet eller höga vaskuläritet. Patienterna fick Ezmekly 2 mg/m² oralt två gånger dagligen under de första 21 dagarna av varje 28-dagarscykel tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträdde.

Totalt 58 vuxna patienter fick Ezmekly. Medianåldern var 34,5 år (intervall på 18 till 69 år); 85 % var kaukasier, 64 % var kvinnor och 3,4 % var äldre än 65 år. Ungefär hälften av patienterna (53 %) hade ett progressivt PN när de gick med i studien, 48 % hade tumören i huvudet eller halsen och 69 % hade tidigare genomgått kirurgi. Alla patienter hade signifikanta morbiditeter. De vanligaste rapporterade morbiditeterna var smärta (90 %), kroppsavvikelse eller större deformitet (52 %) och motorisk dysfunktion (40 %).

Totalt 56 pediatrika patienter fick Ezmekly: 57 % var 2 till 11 år och 43 % var 12 till 17 år. Medianåldern var 10,0 år (intervall på 2 till 17 år); 66 % var kaukasier och 54 % var kvinnor. Hälften av deltagarna (50%) hade sin tumör i huvudet eller halsen, de flesta deltagarna hade ett progressivt PN när de gick med i studien (63 %) och 36 % hade tidigare genomgått kirurgi. Majoriteten av patienterna (96 %) hade signifikanta morbiditeter. De vanligaste rapporterade morbiditeterna var smärta (70 %), kroppsavvikelse eller större deformitet (50 %) och motorisk dysfunktion (27 %).

Det primära effektmåttet var bekräftad andel objektiv respons (objective response rate, ORR), definierat som procentandel patienter med fullständig respons (försvinnande av mål-PN) eller bekräftad partiell respons (≥ 20 % minskning av PN:s volym som bekräftats med konsekutiva tumörbedömningar ungefär var fjärde cykel inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen). Tumörresponsstatus bedömdes i en blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR) ungefär var fjärde cykel med hjälp av volumetrisk magnetresonanstomografisk (MR) analys. Andelen objektiv respons bedömdes med kriterierna för Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) med två konsekutiva bedömningar av partiell respons eller fullständig respons genom en BICR inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen.

Ett sekundärt effektmål var att fastställa responsdurationen för patienter som uppnådde en bekräftad objektiv respons.

Effektresultaten visas i tabell 5. Mediantiden till första respons var 7,8 månader (intervall: 4,0 månader till 19,0 månader) för den vuxna kohorten och 7,9 månader (intervall: 4,1 månader till 18,8 månader) för den pediatrika kohorten. Mediandurationen för respons uppnåddes inte för någon av kohorterna.

Tabell 5. Effektnesultat i ReNeu

	Vuxna (N=58)	Pediatriska (N=56)
Bekräftad andel objektiv respons enligt REiNS genom BICR,^{a, b} n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95 % KI ^c	(29, 55)	(38, 65)
Bekräftat fullständigt svar, n (%)	0	0
Bekräftat partiellt svar, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Responsduration		
DoR ≥ 12 månader ^d	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 månader ^d	12 (50 %)	14 (48 %)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; BICR = blindad oberoende central granskning (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = responsduration

^a Bekräftad andel objektiv respons definierades som två konsekutiva bedömningar av partiell respons eller fullständig respons bedömda genom en BICR inom 2–6 månader under 24-cykelbehandlingsfasen.

^b Patienter för vilka det saknades MR-undersökning efter fastställandet av baslinjen eller utan någon bekräftad objektiv respons betraktades som icke-responsiva.

^c Beräknat med Clopper-Pearson-metoden.

^d Responsdurationen (data-cut-off, juni 2024) beräknades med Kaplan-Meier-metoden.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för mirdametinib studerades hos friska deltagare, NF1-PN-patienter och patienter med avancerad cancer.

Absorption

Efter flera orala doser på 2 mg/m² två gånger dagligen låg det geometriska genomsnittet [% geometrisk variationskoefficient (CV)] för C_{max} och AUC_{last} hos vuxna deltagare med NF1-PN på 188 (52 %) ng/ml respektive 431 (43 %) ng × tim/ml. Efter orala doser gav mirdametinib den högsta plasmakoncentrationen vid steady-state (T_{max}) ungefär en timme efter dosen.

Effekten av matintag

Hos friska vuxna deltagare som fick en engångsdos på 20 mg mirdametinib samtidigt med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll resulterade i 43 % lägre C_{max}, medan det inte blev några signifikanta förändringar av arean under koncentration-tid-kurvan (AUC) (AUC_{inf} minskade med 7 %). Tiden det tog att uppnå maxkoncentration (T_{max}) fördröjdes med ungefär 3 timmar. Effekten på C_{max} anses inte vara kliniskt relevant eftersom det saknas effekt på totalexponeringen.

Distribution

Efter en oral engångsdos på 4 mg [¹⁴C]mirdametinib hos friska deltagare var den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen mirdametinib 255 l. Den humana plasmaproteinbindningen är > 99 %. Mirdametinib binds huvudsakligen till humant serumalbumin (> 99 %). Bindningen till orosomukoid varierade från 17,2 % till 54,3 %. Blod/plasma-kvoten för mirdametinib är 0,61.

Metabolism

Mirdametinib metaboliseras i hög utsträckning via glukuronidering, hydrolys och oxidering via enzymerna uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) och karboxylesteras (CES), vilket resulterar i M22 (en sekundär O-glukuronid-metabolit) respektive M15 (en karboxylsyra-metabolit). Mindre än 10 % utsöndras oförändrat.

Interaktioner

Effekten av mirdametinib på CYP450-enzym

In vitro är mirdametinib, M15 och M22 inte hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Mirdametinib och M22 hämmar inte CYP2C8 eller CYP2C9. M15 är en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro*, men det finns en låg potential för hämning av kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* är mirdametinib inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Mirdametinib är en inducerare av CYP3A4 *in vitro*, men det finns en låg potential för inducering av CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekten av mirdametinib på UDP-glukuronosyltransferas (UGT)

Mirdametinib inte en hämmare av isoformerna UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller UGT2B15 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. *In vitro* var M15 inte en hämmare av isoformerna UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 eller UGT2B17. M15 är en hämmare av UGT1A1, UGT1A9 och UGT2B7 *in vitro*, men det finns en låg potential för hämning av kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekten av mirdametinib på transportörer av läkemedlet

In vitro är mirdametinib och M15 inte hämmare av transportörerna av bröstcancerresistensprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

In vitro är M22 inte en hämmare av transportörerna av P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K. Baserat på *in vitro*-studier är M22 en hämmare av BCRP, OATP1B1 och OATP2B1, men den kliniska relevansen av dessa effekter kan inte fastställas eftersom osäkerhet föreligger beträffande de maximala plasmakoncentrationerna av M22 och dess proteinbindning.

Baserat på *in vitro*-studier är mirdametinib ett substrat för BCRP- och P-gp-transportörer och M15 är ett substrat för BCRP, men de är sannolikt inte kliniskt relevanta.

Eliminering

Efter en engångsdos av 4 mg radiomärkt mirdametinib hos friska vuxna deltagare, återfanns 68 % av dosen i urin (0,7 % oförändrat) medan 27 % återfanns i avföringen (8,7 % oförändrat i urin och avföring). Den genomsnittliga terminala halveringstiden är 28 timmar. Skenbar systemisk clearance (CL/F) är 6,34 l/tim.

Linjäritet

Exponeringarna för mirdametinib, enligt uppmätt C_{max} och AUC_{tau} , ökar generellt dosproportionellt från 1 mg QD/två gånger dagligen till 30 mg två gånger dagligen. Ett linjärt förhållande mellan dos och exponering verifierades med populationsfarmakokinetiska analyser över dosintervallet 1 mg till 20 mg mirdametinib två gånger dagligen. Den genomsnittliga ackumuleringskvoten varierade från 1,1 till 1,9 för alla dosnivåer från 1 till 30 mg.

Steady-state-koncentrationer hos patienter med NF1-PN uppnås i genomsnitt efter ungefär 6 dagars upprepad administrering.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, har ålder (2 till 86 år), kön och etnicitet (72 % vita, 11 % svarta eller afroamerikanska och 12 % asiater) ingen betydande inverkan på farmakokinetiken för mirdametinib.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium.

Patienter med en kreatininclearance som tyder på lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion deltog i de kliniska studierna av mirdametinib. Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad baserat på kreatininclearance) påverkar inte exponeringen för mirdametinib.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med lätt nedsatt leverfunktion tyder inte på några betydande effekter på exponeringen.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen hos barn liknar den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Mirdametinib var inte gentoxiskt i en bakterieanalys av omvänd mutation (Ames) eller i en *in vitro*-analys av kromosomala avvikelser i humana leukocyter, men var tvetydig i *in vivo*-studien av mikronukleus och *in vivo*-studien av kromosomala avvikelser hos råtta. En risk för gentoxicitet hos människa kunde inte uteslutas för det kliniska exponeringsintervallet.

Mirdametinib var inte karcinogent hos transgena möss vid en dos på 5 mg/kg/dag (3 gånger exponeringen för människa). Eftersom en risk för gentoxicitet hos människa inte kunde uteslutas för den kliniska exponeringen och den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råtta utfördes med exponeringar som låg under den kliniska exponeringen, kunde inte en karcinogenicitetsrisk uteslutas.

Allmäntoxicitet

I toxicitetsstudier med upprepad oral dosering som utfördes i upp till 3 månader på råtta och hund, berodde de primära toxiciteterna på MEK-hämning i hud och magtarmkanalen vid doser som låg under exponeringen hos människa. I 3-månadersstudien av mirdametinib på råtta, vid doser som ungefär motsvarade exponeringen hos människa, uppvisade råttorna dysplasi i femorala epifysära tillväxtplattan, metafysär hypocellularitet i de långa benens benmärg samt metafysär förtjockning av de långa benens trabekulära ben. Hanråttorna var känsligare för dessa effekter. Dessa benefakter sågs inte hos andra arter (hund, apa eller mus). Det har inte utvärderats huruvida dysplasi i epifysära tillväxtplattor är reversibelt. Hos råtta observerades systemisk mineralisering och okulära fynd (opaciteter och atrofi i hornhinnan eller förtunning av hornhinneepitelet) i toxicitetsstudier med upprepad dosering där doserna låg under exponeringen för människa.

Förhöjda leverenzymmer (råtta) och hepatocellulär nekros (råtta, mus och hund) observerades vid exponeringar som ungefär motsvarade klinisk exponering. I en 2-veckorsstudie på krabmakak observerades toxiciteten för gallblåsa vid exponeringar som var > 2,5 gånger exponeringen för människa.

CNS-effekterna observerades hos hund i 3-månadersstudien vid exponeringar som var ungefär 1,5 gånger exponeringen för människa; dessa effekter hos hund, inklusive försämrad balans och tremor, var reversibla och det fanns inga mikroskopiska korrelationer.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I en fertilitetsstudie av han- och honrättor, där mirdametinib gavs i doser på upp till 1,0 mg/kg/dag (ungefär motsvarande exponeringen för människa vid den rekommenderade dosen baserat på AUC), påverkades inte parnings- eller fertilitetsförmågan hos något av könen. I en 3-månaders toxikologistudie av upprepad dosering hos råttor orsakade mirdametinib minskad ovarievikt och en ökning av follikulära cystor associerade med minskat antal gulkroppar vid doser på $\geq 0,3$ mg/kg/dag (0,5 gånger exponeringen för människa) såväl som testikulär hypocellularitet och minskad vikt av epididymis vid 1 mg/kg/dag (2,1 gånger exponeringen för människa).

I preliminära studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos dräktiga rättor och kaniner med oral dosering av mirdametinib inducerades förlust efter implantation (tidig och sen resorption) och minskad fetal kroppsvikt vid exponeringar som låg under exponeringen för människa vid den rekommenderade dosen. I den preliminära rättstudien hade ett enda foster missbildningar i extremitet vid doser som var 3,6 gånger högre än den rekommenderade dosen för människa. Definitiva embryofetala och pre- och postnatale utvecklingsstudier utfördes inte med mirdametinib.

Fototoxicitet

En *in vitro*-analys av fototoxicitet i fibroblaster från mus var tvetydig för mirdametinib vid betydligt högre koncentrationer än de kliniska exponeringarna och det kvarhölls inte i huden eller ögonen på råttor, vilket tyder på att det är en låg risk för fototoxicitet hos patienter som tar mirdametinib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Sukralos (E955)
Magnesiumstearat (E572)

Vindruvssmak

Torkad glukosväska
Naturlig smak
Acetylerat distärkelseadipat (E1422)
Glyceryltriacetat (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Sex timmar efter att ha löst upp tabletten/tabletterna i vatten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) säkrad med barnsäker förslutning och induktionsförsegling av aluminiumfolie. Burkarna innehåller bomullstussar.

En kartong innehåller en Burk innehållande 42 eller 84 dispergerbara tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av oral suspension

För dosering av en oral suspension ska patienterna instrueras om att lösa upp det föreskrivna antalet dispergerbara tabletter helt och hållet i en liten mängd dricksvatten (ungefär 5 till 10 ml) i en doseringsbägare. Vätskan måste röras om försiktigt tills klumparna är borta och sedan administreras oralt. Alternativt kan vätskan dras upp i en oral spruta och sedan administreras.

Administrering av oral suspension via doseringsbägare

Efter att suspensionen från doseringsbägaren eller den orala sprutan har svalts, ska doseringsbägaren (eller sprutan) sköljas med ytterligare en liten mängd dricksvatten (ungefär 5 till 10 ml) och administreras för att se till att hela dosen tas. Dosen ska endast beredas med vatten.

Administrering av oral suspension via enteral näringssond

Vid administrering med en enteral näringssond ska en lämplig kommersiellt tillgänglig nasogastrisk eller gastrisk sond (slang i storlek 8 French eller större) väljas av hälso- och sjukvårdspersonalen. Enterala näringssonder tillverkade av polyvinylklorid (PVC) och polyuretan (PUR) har visats vara kompatibla med den orala suspensionen. Den orala suspensionen ska dras upp i sprutan efter att den har lösts upp i 5–10 ml vatten enligt ovanstående beskrivning och injiceras i en enteral näringssond medan sprutan hålls horisontellt. Efter administreringen av den orala suspensionen ska ytterligare 5–10 ml vatten dras upp i sprutan och tryckas in i näringssonden för att se till att eventuellt kvarvarande läkemedel administreras till patienten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juli 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER
EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR
VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för mirdametinib vid behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika och vuxna patienter med neurofibrom av typ 1 (NF1) som är 2 år och äldre ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en uppdaterad analys av MEK-NF-201-studien med en data-cut-off den 22 december 2028 som kommer att tillhandahålla ytterligare 5 års uppföljning.	Juni 2029
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att bekräfta långvarig säkerhet för mirdametinib vid behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika och vuxna patienter med neurofibrom av typ 1 (NF1) som är 2 år och äldre ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in en studie utförd på patienter med NF1 som har förskrivits minst en dos av mirdametinib och som är 2 år och äldre vid insättningen av mirdametinib.	Augusti 2033

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KAPSLAR 1 MG YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ezmekly 1 mg hårda kapslar
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 1 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hårda kapslar
42 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Du ska inte dela, krossa eller tugga på kapslarna.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1950/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ezme kly 1 mg kapsel

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**KAPSLAR 1 MG BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ezmekly 1 mg kapslar
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 1 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapslar
42 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Du ska inte dela, krossa eller tugga på kapslarna.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Europe B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1950/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KAPSLAR 2 MG YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ezmekly 2 mg hårda kapslar
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 2 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hårda kapslar
42 hårda kapslar
84 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Du ska inte dela, krossa eller tugga på kapslarna.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1950/004 42 hårda kapslar
EU/1/25/1950/005 84 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ezmekly 2 mg kapsel

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**KAPSLAR 2 MG BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ezmekly 2 mg kapslar
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 2 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapslar
42 kapslar
84 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Du ska inte dela, krossa eller tugga på kapslarna.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Europe B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1950/004 42 kapslar

EU/1/25/1950/005 84 kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**DISPERGERBARA TABLETTER 1 MG YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dispergerbar tablett innehåller 1 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Dispergerbar tablett
42 dispergerbara tabletter
84 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Svälj hela eller lös upp i vatten.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**DISPERGERBARA TABLETTER 1 MG BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter
mirdametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dispergerbar tablett innehåller 1 mg mirdametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Dispergerbar tablett
42 dispergerbara tabletter
84 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Svälj hela eller lös upp i vatten.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Europe B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ezmekly 1 mg hårda kapslar

Ezmekly 2 mg hårda kapslar

mirdametinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn) börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ezmekly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly
3. Hur du tar Ezmekly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ezmekly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ezmekly är och vad det används för

Ezmekly innehåller den aktiva substansen mirdametinib och är en mitogenaktiverad proteinkinase (MEK)-hämmare.

Ezmekly används för att behandla plexiforma neurofibrom hos vuxna, ungdomar och barn som är 2 år och äldre med en genetisk sjukdom som heter neurofibromatos typ 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutation (förändring) i genen som kodar för proteinet neurofibromin. Detta leder till en förlust av detta protein, vilket gör att tumörer kan börja växa på nerver i kroppen. Ezmekly verkar genom att blockera vissa proteiner som är involverade i tumörcellernas tillväxt och förväntas därmed krympa dem.

Om du undrar över hur Ezmekly fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig, kontakta läkaren.

2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly

Ta inte Ezmekly

- - Om du (eller ditt barn) är allergisk mot mirdametinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly eller om följande inträffar under behandlingen med Ezmekly. Läkaren kan besluta sig för att minska dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent:

- **Ögonproblem**

Ezmekly kan orsaka ögonproblem som kan leda till blindhet (se avsnitt 4 ”Möjliga biverkningar”). En läkare (ögonspecialist) kommer behöva kontrollera din (eller ditt barns) syn före och regelbundet under behandlingen. Tala genast om för läkaren om du får dimsyn eller några andra synförändringar under behandlingen.

- **Hjärtproblem**

Ezmekly kan minska mängden blod som pumpas runt av hjärtat (se avsnitt 4 ”Möjliga biverkningar”). I kliniska studier av Ezmekly vid den rekommenderade dosen orsakade detta inga symtom, men det kan göra att du känner dig trött. Tala om för läkare om du känner dig trött. Läkaren kommer att kontrollera hur väl ditt hjärta fungerar före och under behandlingen med Ezmekly.

- **Hudutslag**

Hudutslag är mycket vanliga med Ezmekly och de kan också bli svåra. Tala genast om för läkare om du får ett hudutslag som är knottrigt eller akneliknande (se avsnitt 4 ”Möjliga biverkningar”). Läkaren ger eventuellt råd om hur du ska sköta hudutslaget och behandla det (t.ex. med kräm).

- **Graviditet**

Ezmekly rekommenderas inte under graviditeten. Tala genast om för läkare om du eller din partner blir gravid under behandlingen med detta läkemedel. Se avsnitt ”Graviditet, amning och fertilitet” nedan.

Barn under 2 år

Ge inte Ezmekly till barn under 2 år. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ezmekly

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel, medan du tar Ezmekly.

Graviditet, amning och fertilitet

Ezmekly rekommenderas inte under graviditeten. Det kan skada ditt ofödda barn.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kanske ber dig att göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

Du eller din partner bör inte bli gravid under behandlingen med det här läkemedlet. Om du kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel. Se ”Preventivmedel – information för kvinnor och män” nedan.

Om du eller din partner blir gravid under behandlingen, tala genast med läkare.

Preventivmedel – information för kvinnor och män

Om du är kvinna som kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel medan du tar det här läkemedlet och i 6 månader efter den sista dosen. Om du är man vars partner kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel medan du tar det här läkemedlet och i 3 månader efter den sista dosen. Det är okänt om Ezmekly gör att hormonbaserade preventivmedel fungerar sämre. Tala om för läkare om du eller din partner tar hormonbaserade preventivmedel, eftersom din läkare kanske rekommenderar användning av ett annat slags preventivmedel (t.ex. kondom).

Amning

Det är okänt om Ezmekly utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amma inte om du tar Ezmekly och i en vecka efter den sista dosen Ezmekly.

Fertilitet (förmåga att få barn)

Ezmekly kan minska fertiliteten hos män och kvinnor. Du bör diskutera detta med läkare innan du påbörjar behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Ezmekly kan orsaka biverkningar, inklusive utmattning (känna sig trött och svag) och dimsyn (se avsnitt 4 ”Möjliga biverkningar”) som kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner. Du ska inte köra eller använda maskiner om du känner dig trött eller om du har synproblem (såsom dimsyn).

Ezmekly innehåller natrium

Varje kapsel innehåller mindre än 23 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ezmekly

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Läkaren kommer att beräkna den rätta dosen för dig (eller ditt barn) baserat på kroppslängd och kroppsvikt. Den maximala rekommenderade dosen är 8 mg dagligen (4 mg var 12:e timme). Läkaren kommer att tala om för dig hur många kapslar Ezmekly du ska ta.

Hur du tar det

- Ta Ezmekly via munnen två gånger dagligen med ungefär 12 timmar emellan. Du ska ta det här läkemedlet varje dag i 21 dagar och sedan sluta ta det i 7 dagar. En sådan 28-dagarsperiod kallas en behandlingscykel.
- Ta Ezmekly med eller utan mat.
- Svälj kapslarna hela med vatten.
- Du ska inte tugga på, dela eller öppna kapslarna
- Du kan fortsätta ta det här läkemedlet i behandlingscykler tills sjukdomen förvärras eller tills biverkningarna blir oacceptabla. Om du får biverkningar kan läkaren besluta sig för att minska dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).
- Ezmekly finns även att tillgå som en dispergerbar tablett. Läkaren kommer att avgöra vilken formulering som är rätt för dig.

Om du (eller ditt barn) kräks efter att ha tagit Ezmekly

Om du kräks någon gång efter att ha tagit Ezmekly ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid samma tid som vanligt.

Om du (eller ditt barn) har tagit för stor mängd av Ezmekly

Om du har tagit mer Ezmekly än du borde, vänd dig genast till läkare eller apotekspersonal.

Om du (eller ditt barn) har glömt att ta Ezmekly

Om du glömmet att ta en dos av Ezmekly, ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos vid samma tid som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du (eller ditt barn) slutar att ta Ezmekly

Sluta inte att ta Ezmekly såvida inte läkaren talar om för dig att du ska sluta, annars kan din sjukdom förvärras.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta läkare om du får några biverkningar. Läkaren kan pausa behandlingen med Ezmekly tills dina symtom har lindrats och/eller minska din dos (se avsnitt 3 ”Hur du tar det”).

Allvarliga biverkningar

Ögonproblem (vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ezmekly kan orsaka ögonproblem hos vuxna och barn. Vissa ögonproblem kan leda till att tömningen av ögats vener blockeras (retinal venocklusion) eller att olika skikt i ögat lossnar (retinal pigmentepitelavlossning). Tala genast om för läkaren om du får dimsyn eller några andra synförändringar under behandlingen. Läkaren kan be dig sluta ta läkemedlet eller skicka dig till en specialist om du får symtom som exempelvis:

- dimsyn
- andra synförändringar (försämrade syn, färgprickar i synfältet)

Tala genast om för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningarna beskrivna ovan.

Övriga biverkningar

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar.

Vuxna

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- hudutslag med ett slätt, missfärgat område eller upphöjda, akneliknande knottor (acneiform dermatit)
- diarré
- förhöjda blodnivåer av kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- illamående
- kräkningar
- smärta i muskler eller skelett
- trött, svag och orkeslös (utmattning)
- magont (buksmärta)
- förstoppning
- utslag
- huvudvärk
- blodprov som visar förhöjda halter av leverenzymmer
- svullna händer eller fötter (perifert ödem)
- hjärtat pumpar en mindre mängd blod (minskning av vänster kammars ejektionsfraktion)
- torr hud
- klåda
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- minskat antal neutrofila granulocyter och leukocyter i blod (olika slags vita blodkroppar som bekämpar infektion)
- sår i munnen (stomatit)
- muntorrhet
- infektion kring naglarna (paronyki)
- torra eller kliade hudutslag (eksem)
- hårfärgsförändringar
- förändrad hårsammansättning

Barn

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förhöjda blodnivåer av kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- diarré
- hudutslag med ett slätt, missfärgat område eller upphöjda, akneliknande knottor (acneiform dermatit)
- smärta i muskler eller skelett
- magont (buksmärta)
- illamående
- kräkningar
- hjärtat pumpar en mindre mängd blod (minskad ejektionsfraktion)
- huvudvärk
- utslag
- infektion kring naglarna (paronyki)
- minskat antal neutrofila granulocyter och leukocyter i blod (olika slags vita blodkroppar som bekämpar infektion)
- sår i munnen (stomatit)
- blodprov som visar förhöjda halter av leverenzymmer
- torr hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- torra eller kliade hudutslag (eksem)
- klåda
- hårfärgsförändringar
- trött, svag och orkeslös (utmattning)
- förstoppning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förändrad hårsammansättning
- svullna händer eller fötter (perifert ödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ezmekly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är mirdametinib.

Ezmekly 1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 1 mg mirdametinib.

Ezmekly 2 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 2 mg mirdametinib.

Övriga innehållsämnen är:

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468) (se avsnitt 2 ”Ezmekly innehåller natrium”)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselhölje

Gelatin (E441)

Titandioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172)

Briljantblått (E133)

Tryckfärg

Kaliumhydroxid (E525)

Propylenglykol (E1520)

Renat vatten

Shellack (E904)

Titandioxid (E171)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ezmekly 1 mg hårda kapslar (kapslar)

Kapsel bestående av en ljusgrön, ogenomskinlig underdel och överdel där överdelen präglats med ”MIR 1 mg” i vit tryckfärg.

Ezmekly 2 mg hårda kapslar (kapslar)

Kapsel bestående av en vit, ogenomskinlig underdel och blågrön, ogenomskinlig överdel där överdelen präglats med ”MIR 2 mg” i vit tryckfärg.

Ezmekly är förpackat i plastburkar som är säkrade med barnsäkra förslutningar och induktionsförsseglingar av aluminiumfolie.

Ezmekly 1 mg hårda kapslar tillhandahålls i en kartonglåda innehållande en burk med 42 kapslar.

Ezmekly 2 mg hårda kapslar tillhandahålls i en kartonglåda innehållande en burk med 42 eller 84 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

Tillverkare

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

<----->

Bipacksedel: Information till patienten

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter mirdametinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn) börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig (eller ditt barn). Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ezmekly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly
3. Hur du tar Ezmekly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ezmekly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ezmekly är och vad det används för

Ezmekly innehåller den aktiva substansen mirdametinib och är en mitogenaktiverad proteinkinasa (MEK)-hämmare.

Ezmekly används för att behandla plexiforma neurofibrom hos vuxna, ungdomar och barn som är 2 år och äldre med en genetisk sjukdom som heter neurofibromatos typ 1 (NF1).

Personer med NF1 har en mutation (förändring) i genen som kodar för proteinet neurofibromin. Detta leder till en förlust av detta protein, vilket gör att tumörer kan börja växa på nerver i kroppen. Ezmekly verkar genom att blockera vissa proteiner som är involverade i tumörcellernas tillväxt och förväntas därmed krympa dem.

Om du undrar över hur Ezmekly fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig, kontakta läkaren.

2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly

Ta inte Ezmekly

- Om du (eller ditt barn) är allergisk mot mirdametinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du (eller ditt barn) tar Ezmekly eller om följande inträffar under behandlingen med Ezmekly. Läkaren kan besluta sig för att minska dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent:

Ögonproblem

Ezmekly kan orsaka ögonproblem som kan leda till blindhet (se avsnitt 4 "Möjliga biverkningar"). En läkare (ögonspecialist) kommer behöva kontrollera din (eller ditt barns) syn före och regelbundet under behandlingen. Tala genast om för läkaren om du får dimsyn eller några andra synförändringar under behandlingen.

Hjärtproblem

Ezmekly kan minska mängden blod som pumpas runt av hjärtat (se avsnitt 4 "Möjliga biverkningar"). I kliniska studier av Ezmekly vid den rekommenderade dosen orsakade detta inga symtom, men det kan göra att du känner dig trött. Tala om för läkare om du känner dig trött. Läkaren kommer att kontrollera hur väl ditt hjärta fungerar före och under behandlingen med Ezmekly.

Hudutslag

Hudutslag är mycket vanliga med Ezmekly och de kan också bli svåra. Tala genast om för läkare om du får ett hudutslag som är knottrigt eller akneliknande (se avsnitt 4 "Möjliga biverkningar"). Läkaren ger eventuellt råd om hur du ska sköta hudutslaget och behandla det (t.ex. med kräm).

Graviditet

Ezmekly rekommenderas inte under graviditeten. Tala genast om för läkare om du eller din partner blir gravid under behandlingen med detta läkemedel. Se avsnitt "Graviditet, amning och fertilitet" nedan.

Barn under 2 år

Ge inte Ezmekly till barn under 2 år. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ezmekly

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du (eller ditt barn) tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel, medan du tar Ezmekly.

Graviditet, amning och fertilitet

Ezmekly rekommenderas inte under graviditeten. Det kan skada ditt ofödda barn.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kanske ber dig att göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

Du eller din partner bör inte bli gravid under behandlingen med det här läkemedlet.. Om du kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel. Se "Preventivmedel – information för kvinnor och män" nedan.

Om du eller din partner blir gravid under behandlingen, tala genast med läkare.

Preventivmedel – information för kvinnor och män

Om du är kvinna som kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel medan du tar det här läkemedlet och i 6 månader efter den sista dosen. Om du är man vars partner kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel medan du tar det här läkemedlet och i 3 månader efter den sista dosen. Det är okänt om Ezmekly gör att hormonbaserade preventivmedel fungerar sämre. Tala om för läkare om du eller din partner tar hormonbaserade preventivmedel, eftersom din läkare kanske rekommenderar användning av ett annat slags preventivmedel (t.ex. kondom).

Amning

Det är okänt om Ezmekly utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amma inte om du tar Ezmekly och i en vecka efter den sista dosen Ezmekly.

Fertilitet (förmåga att få barn)

Ezmekly kan minska fertiliteten hos män och kvinnor. Du bör diskutera detta med läkare innan du påbörjar behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Ezmekly kan orsaka biverkningar, inklusive utmattnings (känna sig trött och svag) och dimsyn (se avsnitt 4 "Möjliga biverkningar") som kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner. Du ska inte köra eller använda maskiner om du känner dig trött eller om du har synproblem (såsom dimsyn).

Ezmekly innehåller natrium

Varje dispergerbar tablett innehåller mindre än 23 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Ezmekly

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Läkaren kommer att beräkna den rätta dosen för dig (eller ditt barn) baserat på kroppslängd och kroppsvikt. Den maximala rekommenderade dosen är 8 mg dagligen (4 mg var 12:e timme). Läkaren kommer att tala om för dig hur många tabletter Ezmekly du ska ta.

Hur du tar det

- Ta Ezmekly via munnen två gånger dagligen med ungefär 12 timmar emellan. Du ska ta det här läkemedlet varje dag i 21 dagar och sedan sluta ta det i 7 dagar. En sådan 28-dagarsperiod kallas en behandlingscykel.
- Ta Ezmekly med eller utan mat.
- Du kan fortsätta ta det här läkemedlet i behandlingscykler tills sjukdomen förvärras eller tills biverkningarna blir oacceptabla. Om du får biverkningar kan läkaren besluta sig för att minska dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

De dispergerbara tabletterna kan antingen:

- 1) Sväljas hela med dricksvatten. Dela inte tabletterna.

ELLER

- 2) Lösas upp i dricksvatten. Följ dessa instruktioner för att lösa upp tabletten:

- a) En doseringsbägare (och en 10 ml-spruta vid behov) som du får av läkare eller apotekspersonal kan användas för att bereda och ta läkemedlet.
- b) För dosering av en oral suspension ska patienterna instrueras om att lösa upp det föreskrivna antalet dispergerbara tabletter helt och hållet i en liten mängd dricksvatten (ungefär 5–10 ml) i en doseringsbägare.
- c) Rör om försiktigt tills klumparna är borta. Se till att inte spilla läkemedlet. Läkemedlet kommer att vara vitt och grumligt.
- d) Ta det beredda läkemedlet via munnen. Alternativt kan läkemedlet dras upp från doseringsbägaren och in i sprutan och tas därigenom.
- e) Efter att ha svält suspensionen kanske det finns kvar lite läkemedel (rester) i doseringsbägaren eller sprutan som är svåra att se.
- f) Skölj bägaren med ytterligare en mängd (cirka 5–10 ml) dricksvatten och inta detta.
- g) Endast vatten ska användas för att lösa upp den dispergerbara tabletten.

ELLER

- 3) Tas via näringssond

- a) Tala alltid med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ezmekly-suspension via en näringssond. Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal ska visa dig hur du tar Ezmekly-suspension via en näringssond.
- b) Ezmekly-suspension kan ges via en näs sond eller magsond i storlek French 8 eller större.
- c) Använd endast näringssonder tillverkade av polyvinylklorid (PVC) eller polyuretan (PUR).

- d) Du kan behöva en ENFIT-adapter för att ansluta sprutan till näringssonden.
- e) Följ stegen ovan för att lösa upp tabletten ordentligt.
- f) Efter att ha löst upp tabletten i 5–10 ml vatten ska den orala suspensionen dras upp från doseringsbägaren och in i sprutan.
- g) Tryck långsamt in suspensionen i näringssonden medan du håller sprutan horisontellt.
- h) Använd ytterligare 5–10 ml vatten för att skölja bägaren och dra långsamt upp sköljlösningen i sprutan och tryck långsamt in den i näringssonden.
- i) Skölj näringssonden enligt tillverkarens instruktioner precis före och efter Ezmekly-suspensionen administreras.

Om du (eller ditt barn) kräks efter att ha tagit Ezmekly

Om du kräks någon gång efter att ha tagit Ezmekly ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid samma tid som vanligt.

Om du (eller ditt barn) har tagit för stor mängd av Ezmekly

Om du har tagit mer Ezmekly än du borde, vänd dig genast till läkare eller apotekspersonal.

Om du (eller ditt barn) har glömt att ta Ezmekly

Om du glömmer att ta en dos av Ezmekly, ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos vid samma tid som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du (eller ditt barn) slutar att ta Ezmekly

Sluta inte att ta Ezmekly såvida inte läkaren talar om för dig att du ska sluta, annars kan din sjukdom förvärras.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta läkare om du får några biverkningar. Läkaren kan pausa behandlingen med Ezmekly tills dina symtom har lindrats och/eller minska din dos (se avsnitt 3 ”Hur du tar det”).

Allvarliga biverkningar

Ögonproblem (vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ezmekly kan orsaka ögonproblem hos vuxna och barn. Vissa ögonproblem kan leda till att tömningen av ögats vener blockeras (retinal venocklusion) eller att olika skikt i ögat lossnar (retinal pigmentepitelavlossning). Tala genast om för läkaren om du får dimsyn eller några andra synförändringar under behandlingen. Läkaren kan be dig sluta ta läkemedlet eller skicka dig till en specialist om du får symtom som exempelvis:

- dimsyn
- andra synförändringar (försämrad syn, färgprickar i synfältet)

Tala genast om för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningarna beskrivna ovan.

Övriga biverkningar

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar.

Vuxna

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- hudutslag med ett slätt, missfärgat område eller upphöjda, akneliknande knottor (acneiform dermatit)
- diarré
- förhöjda blodnivåer av kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- illamående

- kräkningar
- smärta i musklerna eller skelettet
- trött, svag och orkeslös (utmattning)
- magont (buksmärta)
- förstoppning
- utslag
- huvudvärk
- blodprov som visar förhöjda halter av leverenzymmer
- svullna händer eller fötter (perifert ödem)
- hjärtat pumpar en mindre mängd blod (minskning av vänster kammars ejektionsfraktion)
- torr hud
- klåda
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- minskat antal neutrofila granulocyter och leukocyter i blod (olika slags vita blodkroppar som bekämpar infektion)
- munsår (stomatit)
- muntorrhet
- infektion kring naglarna (paronyki)
- torra eller kliade hudutslag (eksem)
- hårfärgsförändringar
- förändrad hårsammansättning

Barn

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förhöjda blodnivåer av kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- diarré
- hudutslag med ett slätt, missfärgat område eller upphöjda, akneliknande knottor (acneiform dermatit)
- smärta i muskler eller skelett
- magont (buksmärta)
- illamående
- kräkningar
- hjärtat pumpar en mindre mängd blod (minskad ejektionsfraktion)
- huvudvärk
- utslag
- infektion kring naglarna (paronyki)
- minskat antal neutrofila granulocyter och leukocyter i blod (olika slags vita blodkroppar som bekämpar infektion)
- munsår (stomatit)
- blodprov som visar förhöjda halter av leverenzymmer
- torr hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- torra eller kliade hudutslag (eksem)
- klåda
- hårfärgsförändringar
- trött, svag och orkeslös (utmattning)
- förstoppning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förändrad hårsammansättning
- svullna händer eller fötter (perifert ödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ezmekly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Efter att tabletten/tabletterna har lösts upp i vatten är suspensionen stabil i upp till 6 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är mirdametinib.

Varje dispergerbar tablett innehåller 1 mg mirdametinib.

Övriga innehållsämnen är:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468) (se avsnitt 2 ”Ezmekly innehåller natrium”)

Sukralos (E955)

Magnesiumstearat (E572)

Vindruvssmak:

Torkad glukosvätska

Naturlig smak

Acetylerat distärkelseadipat (E1422)

Glyceryltriacetat (E1518)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter

Ovala, vita till benvita dispergerbara tabletter, 6 × 9 mm, präglade med ”S” på ena sidan.

Ezmekly är förpackat i plastburkar som är säkrade med barnsäkra förslutningar och induktionsförseglingar av aluminiumfolie. Burkarna innehåller bomullstussar.

Ezmekly 1 mg dispergerbara tabletter tillhandahålls i en kartonglåda innehållande en burk med 42 eller 84 dispergerbara tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

<----->