

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Ezmekly 1 mg capsule

Ezmekly 2 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ezmekly 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține mirdametinib 1 mg.

Ezmekly 2 mg capsule

Fiecare capsulă conține mirdametinib 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă (capsulă)

Ezmekly 1 mg capsule

Capsulă de mărimea 3 (aproximativ 16 mm × 6 mm) formată dintr-un corp opac de culoare verde deschis și un capac pe care este imprimat cu cerneală albă „MIR 1 mg”.

Ezmekly 2 mg capsule

Capsulă de mărimea 1 (aproximativ 19 mm × 7 mm) formată dintr-un corp opac alb și un capac de culoare verde-albăstrui pe care este imprimat cu cerneală albă „MIR 2 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ezmekly trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu tumori asociate NF1.

Doze

Doza recomandată de Ezmekly este de 2 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la interval de 12 ore) pentru primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza maximă este de 4 mg administrată de două ori pe zi (vezi Tabelul 1).

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, Ezmekly este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile de 1 mg care pot fi dispersate în apă. Doza recomandată pentru pacienții cu o SC mai mică de 0,40 m² nu a fost stabilită.

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Suprafața corporală (SC)	Doza recomandată
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg de două ori pe zi
De la 0,70 la 1,04 m ²	2 mg de două ori pe zi
De la 1,05 la 1,49 m ²	3 mg de două ori pe zi
≥ 1,50 m ²	4 mg de două ori pe zi

Durata tratamentului

Tratamentul cu Ezmekly trebuie să continue până la progresia NP sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de Ezmekly, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Vărsături

Dacă apar vărsături după administrarea Ezmekly, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită. Abordați terapeutic vărsăturile conform indicațiilor clinice, inclusiv prin administrarea de antiemetice.

Ajustări ale dozelor

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a administrării Ezmekly poate fi necesară în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4 și 4.8). Reducerile de doză recomandate sunt prezentate în Tabelul 2. Întrerupeți definitiv tratamentul la pacienții care nu pot tolera Ezmekly după o reducere a dozei.

Tabelul 2: Recomandările privind reducerea dozelor

Aria suprafeței corporale (SC)	Reducerea dozei	
	Dimineața	Seara
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg o dată pe zi	
De la 0,70 la 1,04 m ²	2 mg	1 mg
De la 1,05 la 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Modificarea recomandată a dozei pentru Ezmekly
Toxicitate oculară (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8)	
Grad ≤ 2	Se continuă tratamentul. A se avea în vedere control oftalmologic la interval de 2 până la 4 săptămâni până la ameliorare.
Grad ≥ 3	Se întrerupe tratamentul până la ameliorare. Dacă recuperarea are loc în ≤ 14 zile, se reia administrarea cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2). Dacă recuperarea are loc în > 14 zile, se ia în considerare întreruperea tratamentului.
Detășarea asimptomatică a epiteliului pigmentar retinian (DEPR)	Se continuă tratamentul. Evaluarea oftalmologică trebuie efectuată la interval de 3 săptămâni până la remisiune.
DEPR simptomatică	A se întrerupe tratamentul până la remisiune. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Ocluzia venei retinei (OVR)	A se întrerupe definitiv tratamentul.
Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (vezi pct. 4.4 și 4.8)	
Scăderea asimptomatică absolută a FEVS mai mică de 20% față de valoarea inițială și mai mare decât limita inferioară a normalului	Se continuă tratamentul.
Scăderea asimptomatică absolută a FEVS de 10% sau mai mult față de valoarea inițială și mai mică decât limita inferioară a normalului	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Pentru orice scădere absolută a FEVS de 20 % sau mai mare față de valoarea inițială.	A se întrerupe definitiv tratamentul.
Toxicitate cutanată (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8)	
Dermatită de gradul 1 sau 2, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se continua tratamentul.
Dermatită de gradul 2 sau 3 intolerabilă, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Dermatită de gradul 3 sau 4, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	
Gradul 2 sau 3 intolerabilă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Gradul 4	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2). A se lua în considerare întreruperea tratamentului.

^a Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE) versiunea 5.0

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Datele clinice la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu sunt recomandate ajustări ale dozelor, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} \geq 15$ până la < 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind doza (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $>$ LSN la $1,5 \times$ LSN sau bilirubină totală $\leq$ LSN și AST $>$ LSN), pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind dozele (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ezmekly la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ezmekly se administrează pe cale orală.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Capsulele de Ezmekly trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate, rupte sau deschise pentru a asigura administrarea dozei complete.

Pentru pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, Ezmekly este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile de 1 mg care pot fi dispersate în apă. Consultați RCP pentru Ezmekly comprimate dispersabile referitor la modul de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea oculară

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice tulburări vizuale nou apărute. Au fost frecvent raportate OVR (ocluzia venei retiniene) și DEPR (detașarea epiteliului pigmentar retinian) la pacienții adulți cărora li s-a administrat Ezmekly în studiile clinice (vezi pct. 4.8).

O evaluare oftalmologică completă înainte de inițierea tratamentului, la intervale regulate în timpul tratamentului și oricând pacientul raportează modificări vizuale noi sau agravante, cum ar fi vederea încețoșată, este necesară la copii, adolescenți și adulți. În cazul reacțiilor adverse oculare, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt și apoi trebuie redusă doza sau trebuie întrerupt permanent tratamentul în funcție de severitatea reacției adverse. Dacă este diagnosticată OVR, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt permanent. Dacă este diagnosticată DEPR simptomatică, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt până la remisiune și doza trebuie redusă la reluarea tratamentului. La pacienții diagnosticați cu DEPR fără scăderea acuității vizuale, tratamentul poate fi continuat, însă evaluarea oftalmologică trebuie efectuată la fiecare 3 săptămâni până la remisiune (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

Scăderea asimptomatică a FEVS $\geq 10\%$ față de valoarea inițială a apărut la 17% dintre pacienții adulți și 27% dintre pacienții copii și adolescenți în studiul ReNeu. Toate cazurile de scădere a FEVS la pacienții adulți sau copii și adolescenți din studiile clinice au fost asimptomatice (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de afectare a FEVS sau cu o fracție de ejeție inițială care se află sub limita inferioară a normalului (LIN) acceptată nu au fost studiați. FEVS trebuie evaluată prin ecocardiogramă înainte de inițierea tratamentului pentru a stabili valorile inițiale, la intervale de 3 luni în timpul primului an, apoi conform indicațiilor clinice ulterioare. Înainte de a începe tratamentul, pacienții trebuie să aibă o fracție de ejeție mai mare decât LIN acceptată.

Scăderea FEVS poate fi controlată prin întreruperea tratamentului sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cutanată

În studiul ReNeu au fost raportate reacții adverse cutanate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii (dermatite acneiforme și erupții cutanate tranzitorii non-acneiforme), xerosis, prurit, eczeme și modificări ale firului de păr (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie să contacteze medicul sau asistenta medicală dacă prezintă orice reacții cutanate. Îngrijirea de susținere, de exemplu utilizarea cremelor emoliente, trebuie inițiată la primele semne de toxicitate cutanată. Tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv, în funcție de severitatea reacției adverse (vezi pct. 4.2).

Risc de carcinogenitate

Un potențial risc de carcinogenitate la om nu a putut fi exclus în intervalul de expunere clinică (vezi pct. 5.3).

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Mirdametinib nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.5 și 4.6). Atât pacienții de sex masculin, cât și feminin (aflate la vârsta fertilă) trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per doză, prin urmare este, în principiu, lipsită de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice de interacțiune (vezi pct. 5.2).

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii mirdametinib

Studiile *in vitro* au arătat că mirdametinibul este metabolizat de multiple enzime uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) și carboxil esterază (CES). Nu au fost efectuate studii clinice de evaluare a efectului unui inductor și al unui inhibitor puternic al acestor enzime. Prin urmare, trebuie avut grijă atunci când mirdametinib este utilizat concomitent cu medicamente cunoscute fie că induc, fie că inhibă aceste enzime: probenecid, diclofenac (inhibitori ai UGT), rifampicină (inductor al UGT) (vezi pct. 5.2).

Efecte ale mirdametinib asupra farmacocineticii altor medicamente

Contraceptive hormonale

Nu a fost evaluat efectul mirdametinib asupra expunerii contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, utilizarea unei metode de barieră suplimentare trebuie recomandată femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică (vezi pct. 4.6).

Efectele agentilor de reducere a acidului gastric asupra mirdametinib

Asocierea mirdametinibului cu inhibitori ai pompei de protoni, antiacide sau antagoniști ai receptorilor de H_2 nu este de așteptat să fie semnificativă din punct de vedere clinic, deoarece mirdametinibul nu prezintă dizolvare dependentă de pH. Ezmekly poate fi utilizat concomitent cu agenți de modificare a pH-ului gastric (de exemplu, antagoniști ai receptorilor de H_2 și inhibitori ai pompei de protoni) fără restricții.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate că Ezmekly poate provoca leziuni fetale și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Ezmekly. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină la femeile cu potențial fertil înainte de inițierea tratamentului. Pacienții de sex feminin și masculin (cu potențial reproductiv) trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni și, respectiv, 3 luni după ultima doză. Nu a fost evaluat efectul mirdametinib asupra expunerii contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, prin urmare femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să li se recomande să adauge o metodă de barieră.

Sarcina

Datele privind utilizarea mirdametinibului la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ezmekly nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin care primește Ezmekly rămâne gravidă, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mirdametinibul sau metaboliții săi se excretă în laptele matern la om. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ezmekly și nu trebuie reluată timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor la animale, Ezmekly poate afecta fertilitatea la masculi și femele cu potențial reproductiv. Reversibilitatea efectelor asupra organelor de reproducere masculine și feminine la animale este necunoscută (vezi pct. 5.3). Nu există date privind efectul mirdametinibului asupra fertilității la om. La om, riscul potențial nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ezmekly poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu mirdametinib au fost raportate oboseală și vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În lotul de pacienți adulți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost dermatita acneiformă (83%), diareea (55%), greața (55%), creșterea creatinfosfokinazei din sânge (47%), durere musculo-scheletică (41%), vărsături (37%) și oboseală (36%). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului la > 1 pacient adult au fost dermatită acneiformă, diaree, greață, erupție cutanată și vărsături. Au fost raportate următoarele reacții adverse grave: durere abdominală (3%), durere musculo-scheletică (1,3%) și ocluzia venei retiniene (1,3%).

În lotul de pacienți copii și adolescenți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost creșterea creatinfosfokinazei din sânge (59%), diaree (55%), dermatită acneiformă (43%), durere musculo-scheletică (41%), durere abdominală (40%), vărsături (40%) și cefalee (36%). A fost raportată următoarea reacție adversă gravă: durere musculo-scheletică (1,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al mirdametinibului a fost determinat în urma evaluării unei populații de siguranță combinate de 75 de pacienți adulți și 58 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 2 mg/m² de două ori pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Acest grup de pacienți a cuprins 114 pacienți (58 adulți, 56 copii și adolescenți) în ReNeu (setul de date pivotal) și 19 pacienți (17 adulți, 2 copii și adolescenți) în NF-106.

În grupul de adulți (N = 75), durata mediană totală a tratamentului cu mirdametinib a fost de 18,7 luni (interval: 0,4 până la 45,6 luni).

În grupul de copii și adolescenți (N = 58, inclusiv 32 de pacienți cu vârste cuprinse între ≥ 2 și 11 ani), durata mediană totală a tratamentului cu mirdametinib a fost de 21,9 luni (interval: 1,6 - 40,1 luni).

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse identificate în populația de siguranță.

Reacțiile adverse sunt ordonate conform clasificării pe organe și sisteme conform MedDRA (SOC). În cadrul fiecărei SOC, termenii preferați sunt aranjați descrescător în funcție de frecvența și apoi de gravitate. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); neobișnuite (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000).

Tabelul 4. Reacții adverse raportate în populația de siguranță

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
Infecții și infestări	Paronichie	Frecvente (3%)	-	Foarte frecvente (33%)	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (16%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (36%)	Frecvente (2%)
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Frecvente (9%)	-	Frecvente (7%)	-
	Ocluzia venei retiniene	Frecvente (3%)	Frecvente (1%)	-	-

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
	DEPR (detașarea epitelului pigmentar retinian)	Frecvente (1%)	-	-	-
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Foarte frecvente (55%)	-	Foarte frecvente (53%)	Frecvente (5%)
	Greață	Foarte frecvente (55%)	-	Foarte frecvente (29%)	-
	Vărsături	Foarte frecvente (37%)	-	Foarte frecvente (40%)	-
	Durere abdominală ^a	Foarte frecvente (20%)	Frecvente (4%)	Foarte frecvente (40%)	Frecvente (3%)
	Constipație	Foarte frecvente (19%)	-	Foarte frecvente (10%)	-
	Xerostomie	Frecvente (7%)	-	-	-
	Stomatită ^b	Frecvente (5%)	-	Foarte frecvente (19%)	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită acneiformă	Foarte frecvente (83%)	Frecvente (7%)	Foarte frecvente (43%)	Frecvente (2%)
	Erupție cutanată tranzitorie ^c	Foarte frecvente (17%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (33%)	Frecvente (2%)
	Xerosis	Foarte frecvente (13%)	-	Foarte frecvente (17%)	-
	Alopecie	Foarte frecvente (12%)	-	Foarte frecvente (14%)	-
	Prurit	Foarte frecvente (13%)	-	Foarte frecvente (12%)	-
	Eczemă	Frecvente (3%)	-	Foarte frecvente (14%)	-
	Modificări ale culorii părului	Frecvente (1%)	-	Foarte frecvente (12%)	-

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
	Textură anormală a părului	Frecvente (1%)	-	Frecvente (5%)	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică	Foarte frecvente (41%)	Frecvente (7%)	Foarte frecvente (41%)	Frecvente (2%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Foarte frecvente (36%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (12%)	-
	Edeme periferice ^e	Foarte frecvente (12%)	-	Frecvente (5%)	-
Investigații	Creatinfosfokinază sanguină crescută	Foarte frecvente (47%)	Frecvente (3%)	Foarte frecvente (59%)	Frecvente (5%)
	Creșterea AST	Foarte frecvente (16%)	-	Frecvente (9%)	-
	Fosfatază alcalină sanguină crescută	Foarte frecvente (14%)	-	Foarte frecvente (24%)	-
	Scădere a fracției de ejecție	Foarte frecvente (12%)	-	Foarte frecvente (26%)	Frecvente (2%)
	Scăderea numărului de neutrofile	Frecvente (8%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (30%)	Foarte frecvente (11%)
	Scăderea numărului de leucocite	Frecvente (7%)	-	Foarte frecvente (39%)	-
	Creșterea ALT	Frecvente (7%)	-	Foarte frecvente (21%)	-

^a Durerea abdominală include durerea abdominală și durerea abdominală superioară.

^b Stomatita include stomatită, ulceratie bucală, ulcer aftos.

^c Eruptia cutanată include erupție cutanată, erupție cutanată maculo-papuloasă, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată exfoliativă, papulă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată pruriginoasă.

^d Durerea musculo-scheletică include durere musculo-scheletică, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere de spate, durere musculo-scheletică la nivel toracic, durere la nivelul gâtului, durere toracică non-cardiacă, artralgie, durere osoasă.

^e Edemul periferic include edem periferic, umflare periferică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea oculară

În studiul ReNeu, a fost observată ocluzia venei retinei (OVR) la 3% dintre pacienții adulți, inclusiv OVR de gradul 3 la 1,7% dintre pacienți, care a dus la întreruperea permanentă a tratamentului. Detașarea asimptomatică de gradul 1 a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) a apărut la 1,7% dintre pacienți și a fost gestionată fără modificarea dozei. Vederea încețoșată a fost raportată de 12% dintre pacienții adulți. Timpul median până la prima apariție a toxicității oculare la adulți a fost de 147 de zile. Timpul median până la rezolvare a fost de 267 de zile. La acești adulți, 38% dintre pacienți au raportat rezolvarea toxicității lor oculare, în timp ce 25% au raportat rezolvarea evenimentelor cu sechele.

Vederea încețoșată a fost raportată la 7% dintre pacienții copii și adolescenți. Timpul median până la prima apariție a vederii încețoșate a fost de 161 de zile la pacienții copii și adolescenți. Timpul median până la rezolvare a fost de 29 de zile. La toți pacienții copii și adolescenți s-a raportat rezolvarea evenimentelor de vedere încețoșată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

În studiul ReNeu, scăderea asimptomatică a FEVS a fost raportată la 16% dintre adulți. Dintre acești pacienți, numai unul a raportat o FEVS la < 50%, ceea ce a dus la întreruperea tratamentului urmată de revenirea la valorile normale. Dintre pacienții adulți rămași cu FEVS scăzută, la cinci s-a efectuat o întrerupere a dozei, iar la un pacient s-a efectuat o reducere a dozei. Timpul median până la prima apariție a FEVS scăzută la adulți a fost de 70 de zile. Scăderea FEVS s-a rezolvat la 89% dintre pacienții adulți.

În studiul ReNeu, scăderea asimptomatică a FEVS a fost raportată la 27% dintre pacienții copii și adolescenți. Dintre acești pacienți, unul a raportat o FEVS la < 50%, care a revenit la valori normale fără modificarea dozei. Un pacient a prezentat o scădere a FEVS de gradul 3 care s-a rezolvat fără modificarea dozei și la un alt pacient cu scădere a FEVS de gradul 2 s-a efectuat o întrerupere a administrării dozei. Evenimentele de scădere a FEVS la ceilalți 12 pacienți au fost de gradul 2 și nu a fost luată nicio măsură cu privire la tratamentul studiat ca răspuns la oricare dintre aceste evenimente. Timpul median până la prima apariție a scăderii FEVS la pacienții copii și adolescenți a fost de 132 de zile. Scăderea FEVS s-a rezolvat la 67% dintre pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Toxicitate cutanată

În studiul ReNeu, dermatita acneiformă și erupțiile non-acneiforme au apărut la 90% dintre pacienții adulți. Dermatita acneiformă de gradul 3 și alte erupții cutanate au apărut la 9% și, respectiv, 1,7% dintre pacienții adulți. Erupțiile cutanate au dus la întreruperea tratamentului la 10% dintre adulți și la reducerea dozei la 10% dintre adulți. Timpul median până la prima apariție a erupțiilor cutanate a fost de 9 zile la pacienții adulți. Timpul median până la rezolvare a fost de 115 de zile. La acești pacienți adulți, 33 (64%) au raportat rezolvarea erupțiilor cutanate, 3 (6%) au raportat rezolvarea cu sechele și 8 (15%) au raportat că erupțiile cutanate erau în curs de rezolvare.

În studiul ReNeu, dermatita acneiformă și erupțiile cutanate non-acneiforme au apărut la 70% dintre pacienții copii și adolescenți. Dermatita acneiformă de gradul 3 și erupțiile cutanate non-acneiforme au apărut la 1,8% și 1,8%, respectiv. Erupțiile cutanate au dus la întreruperea tratamentului la 4% dintre pacienții copii și adolescenți și la reducerea dozei la 10% dintre pacienții copii și adolescenți. Dermatita acneiformă a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, în timp ce alte erupții cutanate au apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Timpul median până la prima apariție a erupțiilor cutanate la pacienții copii și adolescenți a fost de 15 zile. Timpul median până la rezolvare a fost de 155 de zile. La acești pacienți copii și adolescenți, 27 (69%) au raportat rezolvarea erupțiilor cutanate și 3 (8%) au raportat că erupțiile lor cutanate erau în curs de rezolvare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Durere musculo-scheletică

În studiul ReNeu, durerea musculo-scheletică (inclusiv durerea musculo-scheletică, mialgia, durerea în extremități, durerea de spate, durerea musculo-scheletică la nivel toracic, durerea de gât, durerea

toracică non-cardiacă, artralgia și durerea osoasă) a fost raportată de 41% dintre pacienții adulți și la 41% dintre pacienții copii și adolescenți. Medicamentele concomitente utilizate pentru tratarea durerii musculo-scheletice au inclus medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, analgezice neopioide și glucocorticoizi. Tratați durerea musculo-scheletică conform indicațiilor clinice.

Creșterea valorilor AST și ALT

În studiul ReNeu, modificări de laborator cu ALT crescute au fost observate la 9% dintre pacienții adulți și 21% dintre pacienții copii și adolescenți. În studiul ReNeu, modificări de laborator cu AST crescute au fost observate la 18% dintre pacienții adulți și 9% dintre pacienții copii și adolescenți. Toate evenimentele au fost de severitate ușoară până la moderată, fără evenimente de gradul 3 raportate. Creșterea ALT și AST nu a dus la întreruperi ale tratamentului sau întreruperi ale dozei. Monitorizați și gestionați creșterile ALT și AST conform indicațiilor clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor adverse și să li se administreze tratament de susținere cu monitorizare adecvată, după caz. Dializa este inefficientă în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice; inhibitori ai protein kinazei activate de mitogen (MEK), Cod ATC: L01EE05

Mecanism de acțiune

Mirdametinib este un inhibitor selectiv, necompetitiv al protein kinazelor activate de mitogen 1 și 2 (MEK1/2). Mirdametinib blochează activitatea MEK și calea sarcom (RAS) - fibrosarcom accelerat rapid (RAF)-MEK la șobolan. Prin urmare, inhibarea MEK blochează proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale în care este activată calea RAF-MEK-kinaza extracelulară asociată (ERK).

Eficacitate clinică

Eficacitatea mirdametinib a fost evaluată la 114 pacienți în ReNeu, un studiu de fază 2 multicentric, deschis, cu un singur braț, la pacienți cu vârsta ≥ 2 ani cu NP NF1 simptomatică inoperabilă care cauzează morbiditate semnificativă. Un NP inoperabil a fost definit ca un NP care nu poate fi îndepărtat complet pe cale chirurgicală fără risc de morbiditate substanțială din cauza înglobării sau apropierii de structuri vitale, invazivității sau vascularității ridicate a NP. Pacienții au primit Ezmekly 2 mg/m² pe cale orală de două ori pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Un total de 58 de pacienți adulți au primit Ezmekly. Vârsta mediană a fost de 34,5 ani (între 18 și 69 de ani); 85% erau caucazieni, 64% erau de sex feminin și 3,4% aveau peste 65 de ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți (53%) aveau un NP progresiv la intrarea în studiu, 48% aveau tumora în zona capului și gâtului, iar 69% au suferit o intervenție chirurgicală anterioară. Toți pacienții au avut

morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (90%), desfigurarea sau deformarea majoră (52%) și disfuncția motorie (40%).

Un total de 56 de pacienți copii și adolescenți au primit Ezmekly; 57% aveau vârste cuprinse între 2 și 11 ani și 43% aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Vârsta mediană a fost de 10,0 ani (între 2 și 17 ani); 66% erau caucazieni, 64% erau femei și 54% erau de sex feminin. Jumătate dintre participanți (50%) aveau tumora la nivelul capului și gâtului, majoritatea participanților aveau un NP progresiv la intrarea în studiu (63%), iar 36% au suferit anterior o intervenție chirurgicală. Majoritatea pacienților (96%) au avut morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (70%), desfigurarea sau deformarea majoră (50%) și disfuncția motorie (27%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată, definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet (dispariția NP țintă) sau răspuns parțial confirmat (reducerea cu $\geq 20\%$ a volumului NP confirmată la evaluări tumorale consecutive, aproximativ la fiecare patru cicluri, în interval de 2-6 luni în timpul fazei de tratament de 24 de cicluri). Starea de răspuns tumoral a fost evaluată prin revizuire centralizată independentă în orb (BICR) aproximativ la fiecare patru cicluri, utilizând analiza volumetrică a imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM). Rata de răspuns obiectiv a fost evaluată conform criteriilor REiNS (Evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză) cu două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet de către un BICR în termen de 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost determinarea duratei răspunsului pentru pacienții care au obținut un răspuns obiectiv confirmat.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5. Timpul median până la apariția răspunsului a fost de 7,8 luni (interval: de la 4,0 luni până la 19,0 luni) pentru cohorta de adulți și 7,9 luni (interval: de la 4,1 luni până la 18,8 luni) pentru cohorta de copii și adolescenți. Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă pentru nicio cohortă.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate în ReNeu

	Adulți (N=58)	Copii și adolescenți (N=56)
Rata de răspuns obiectiv confirmată conform REiNS de BICR ^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
ÎI 95% ^c	(29, 55)	(38, 65)
Răspuns complet confirmat, n (%)	0	0
Răspuns parțial confirmat, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Durata răspunsului		
DoR ≥ 12 luni ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 luni ^d	12 (50%)	14 (48%)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; BICR = revizuire centrală independentă în orb; REiNS = evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză; DoR = durata răspunsului

^a Răspunsul obiectiv confirmat a fost definit ca două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet evaluat de o BICR în intervalul 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

^b Pacienții care nu au avut nicio evaluare RMN după momentul inițial sau niciun răspuns obiectiv confirmat au fost tratați ca nerespondenți.

^c Obținută folosind metoda Clopper-Pearson.

^d Durata răspunsului (data-limită, iunie 2024) a fost evaluată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la unul sau mai multe subgrupuri de pacienți copii și adolescenți. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat printr-o așa-numită „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica mirdametininibului a fost studiată la subiecți sănătoși, pacienți cu NP NF1 și pacienți cu cancer avansat.

Absorbție

În urma administrării mai multor doze orale la 2 mg/m² de două ori pe zi, C_{max} și ASC_{last} ca medie geometrică [% geometric al coeficientului de variație (CV)] la participanții adulți cu NP NF1 au fost de 188 (52%) ng/ml și, respectiv, 431 (43%) ng × h/ml. În urma administrării orale, mirdametininib a produs concentrații plasmatice maxime în stare stabilă (T_{max}) la aproximativ o oră după administrare.

Efectele alimentelor

La subiecți adulți sănătoși, la o doză unică de 20 mg, administrarea concomitentă de mirdametininib cu o masă bogată în grăsimi și calorii a determinat o C_{max} cu 43% mai mică, în timp ce aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) nu a fost modificată semnificativ (ASC_{inf} a scăzut cu 7%). Timpul până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) a fost întârziat cu aproximativ 3 ore. Efectul asupra C_{max} nu este considerat relevant din punct de vedere clinic din cauza absenței efectului asupra expunerii globale.

Distribuție

În urma administrării unei doze orale unice de 4 mg [¹⁴C]mirdametininib la subiecți sănătoși, volumul de distribuție mediu aparent al mirdametininibului a fost de 255 l. Legarea la proteinele plasmatice la om este > 99%. Mirdametininibul se leagă în principal pe albumina serică umană (> 99%). Legarea la glicoproteina α1-acidă (AAG) a variat de la 17,2% la 54,3%. Raportul sânge/plasmă pentru mirdametininib este de 0,61.

Metabolizare

Mirdametininib este puternic metabolizat prin glucuronidare și oxidare prin intermediul enzimelor uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) și carboxil esterază (CES), rezultând M22 (un metabolit secundar al O-glucuronidului) și respectiv M15 (un metabolit al acidului carboxilic). Mai puțin de 10% este excretat sub formă nemodificată.

Interacțiuni

Efectul mirdametininibului asupra enzimelor CYP450

In vitro, mirdametininibul nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19. Mirdametininibul este un inductor al CYP3A4 *in vitro*, însă există un potențial scăzut de inducere a CYP3A4 la concentrații relevante clinic.

Efectul mirdametininibului asupra UDP glucuronoziltransferazei (UGT)

In vitro, mirdametinibul nu este un inhibitor al izoformelor UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 și UGT2B15 la concentrații relevante clinic.

Efectul mirdametinibului asupra transportorilor medicamentelor

Studiile *in vitro* sugerează că mirdametinibul și metabolitul său principal nu inhibă proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), glicoproteina P (P-gp), transportorii OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2K.

Pe baza studiilor *in vitro*, mirdametinib este un substrat pentru transportorii BCRP și P-gp, iar metabolitul său principal este un substrat pentru BCRP, dar este puțin probabil ca acestea să fie relevante din punct de vedere clinic.

Eliminare

La subiecții adulți sănătoși, după administrarea unei doze unice de 4 mg de mirdametinib radiomarcant, 68% din doză a fost recuperată din urină (0,7% nemodificată), în timp ce 27% a fost recuperată din fecale (8,7% nemodificată în urină și fecale). Timpul mediu de înjumătățire terminal este de 28 de ore. Clearance-ul sistemic aparent (CL/F) este de 6,34 l/h.

Linearitate

Expunerea la mirdametinib, măsurată prin C_{max} și AUC_{tau} , a crescut, în general, proporțional cu doza, de la 1 mg QD/BID la 30 mg BID. O relație liniară între doză și expunere a fost verificată prin analize farmacocinetice populaționale pe intervalul de doze de la 1 mg la 20 mg mirdametinib BID. Raportul mediu de acumulare a variat de la 1,1 la 1,9 pentru nivelurile de doză de la 1 la 30 mg.

Concentrațiile la starea de echilibru la pacienții cu NP NF1 sunt atinse în medie la aproximativ 6 zile după administrare repetată.

Grupe speciale de populație

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (de la 2 până la 86 de ani), sexul și rasa (72% albi, 11% negri sau afro-americani și 12% asiatici) nu influențează semnificativ farmacocinetica mirdametinibului.

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST).

Pacienții cu un clearance al creatininei care indică insuficiență renală ușoară sau moderată au participat la studii clinice cu mirdametinib. Analizele farmacocinetice populaționale sugerează că insuficiența renală ușoară sau moderată (estimată prin clearance-ul creatininei) nu influențează expunerea la mirdametinib.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu indică efecte semnificative asupra expunerii.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic la copii este similar cu cel de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței.

Genotoxicitate/Carcinogenitate

Mirdametinib nu a fost genotoxic într-un test bacterian de mutație inversă (Ames) sau într-un test *in vitro* de aberație cromozomială pe limfocite umane, dar a fost echivoc în studiul *in vivo* al micronucleului și în studiul *in vivo* al aberațiilor cromozomiale la șobolani. Nu a putut fi exclus un risc de genotoxicitate la om în intervalul de expunere clinică.

Mirdametinib nu a fost cancerigen la șoarecii transgenici la o doză de 5 mg/kg/zi (de 3 ori nivelul expunerii la om). Deoarece un risc de genotoxicitate la om nu a putut fi exclus în cazul expunerii clinice, iar studiul de carcinogenitate de 2 ani la șobolani este efectuat la expuneri mai mici decât expunerea clinică, un risc de carcinogenitate nu a putut fi exclus.

Toxicitate după doze repetate

În studiile de toxicitate orală, cu doze repetate, efectuate timp de până la 3 luni la șobolani și la câini, principalele toxicități datorate inhibării MEK au fost la nivelul pielii și al tractului gastrointestinal, la doze mai mici decât cele din cazul expunerii la om. În studiul de 3 luni cu mirdametinib la șobolani, la doze aproximativ echivalente cu cele din cazul expunerii la om, șobolanii au prezentat displazie în placa de creștere epifizară femurală, hipocelularitate metafizară a măduvei osoase a oaselor lungi și îngroșare metafizară a trabeculelor osoase ale oaselor lungi. Șobolanii masculi au fost mai sensibili la aceste efecte. Aceste efecte asupra oaselor nu au fost observate la alte specii (câini, maimuțe sau șoareci). Reversibilitatea displaziei în placa de creștere epifizară nu a fost evaluată. La șobolani, mineralizarea sistemică și constatări oculare (opacitate corneană și atrofie sau subțiere a epiteliului cornean) au fost observate în studiile de toxicitate cu doze repetate la doze mai mici decât cele din cazul expunerii la om. Au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice (șobolani) și necroză hepatocelulară (șobolani, șoareci și câini) la expuneri similare cu expunerea clinică. Într-un studiu de 2 săptămâni la maimuțele cynomolgus, s-a observat toxicitate la vezica biliară la expuneri > 2,5 ori față de expunerea la om.

Efecte asupra SNC au fost observate la câini în studiul de 3 luni la expuneri de aproximativ 1,5 ori mai mari decât expunerea la om; aceste efecte la câini, inclusiv tulburări de echilibru și tremurături, au fost reversibile și nu a existat nicio corelație microscopică.

Toxicitate pentru funcția de reproducere și dezvoltare

Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani masculi și femele, mirdametinib la o doză de până la 1,0 mg/kg/zi (aproximativ echivalentă cu expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC) nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la ambele sexe. Într-un studiu toxicologic cu doze repetate cu durata de 3 luni la șobolani, mirdametinib a determinat scăderea greutateii ovarelor și creșterea numărului de chisturi foliculare, asociate cu scăderea numărului de corpi luteali la doze $\geq 0,3$ mg/kg/zi (de 0,5 ori față de expunerea la om), precum și hipocelularitate testiculară și scăderea greutateii epididimilor la 1 mg/kg/zi (de 2,1 ori față de expunerea la om).

În studiile preliminare de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femele gestante de șobolani și iepuri, administrarea orală de mirdametinib a indus pierderi post-implantare (resorbții timpurii și târzii) și scăderea greutateii corporale fetale la expuneri inferioare expunerilor la om, la doza recomandată. În studiul preliminar la șobolani, un singur făt a prezentat malformații ale extremităților la doze de 3,6 ori mai mari decât doza recomandată la om. Nu s-au efectuat studii definitive de dezvoltare embrio-fetală și de dezvoltare pre- și postnatală cu mirdametinib.

Fototoxicitate

Mirdametinib a fost echivoc într-un test *in vitro* de fototoxicitate a fibroblastelor de șoarece la concentrații semnificativ mai mari decât expunerile clinice și nu a fost reținut în pielea sau ochii șobolanilor, indicând faptul că există un risc scăzut de fototoxicitate la pacienții care iau mirdametinib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E572)

Învelișul capsulei

Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Albastru briliant (E133)

Cerneala de tipar

Hidroxid de potasiu (E525)
Propilen glicol (E1520)
Apă purificată
Șelac (E904)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

42 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), securizată cu închidere de siguranță pentru copii și sigiliu cu inducție din folie de aluminiu.

Capsulele de 1 mg sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 de capsule.
Capsulele de 2 mg sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 sau 84 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține mirdametinib 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat dispersabil.

Comprimate dispersabile ovale (aproximativ 6 mm × 9 mm), de culoare albă până la alb-deschis, înscrisurate cu „S” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ezmekly trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu tumori asociate NF1.

Doze

Doza recomandată de Ezmekly este de 2 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la interval de 12 ore) pentru primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza maximă este de 4 mg administrată de două ori pe zi (vezi Tabelul 1).

Ezmekly este, de asemenea, disponibil într-o formulare de capsule. Se recomandă utilizarea comprimatelor dispersabile la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și la adulții care nu pot înghiți capsulele întregi. Doza recomandată pentru pacienții cu o SC mai mică de 0,40 m² nu a fost stabilită.

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Suprafața corporală (SC)	Doza recomandată
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg de două ori pe zi
De la 0,70 la 1.04 m ²	2 mg de două ori pe zi

De la 1,05 la 1,49 m ²	3 mg de două ori pe zi
≥ 1,50 m ²	4 mg de două ori pe zi

Durata tratamentului

Tratamentul cu Ezmekly trebuie să continue până la progresia NP sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de Ezmekly, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Vărsături

Dacă apar vărsături după administrarea Ezmekly, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită. Abordați terapeutic vărsăturile conform indicațiilor clinice, inclusiv prin administrarea de antiemetice.

Ajustări ale dozelor

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă a administrării Ezmekly poate fi necesară în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4 și 4.8). Reducerile de doză recomandate sunt prezentate în Tabelul 2. Întrerupeți definitiv tratamentul la pacienții care nu pot tolera Ezmekly după o reducere a dozei.

Tabelul 2: Recomandările privind reducerea dozelor

Aria suprafeței corporale	Reducerea dozei	
	Dimineața	Seara
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg o dată pe zi	
De la 0,70 la 1,04 m ²	2 mg	1 mg
De la 1,05 la 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Modificarea recomandată a dozei pentru Ezmekly
Toxicitate oculară (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8)	
Grad ≤ 2	Se continuă tratamentul. A se avea în vedere control oftalmologic la interval de 2 până la 4 săptămâni până la ameliorare.
Grad ≥ 3	Se întrerupe tratamentul până la ameliorare. Dacă recuperarea are loc în ≤ 14 zile, se reia administrarea cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2). Dacă recuperarea are loc în > 14 zile, se ia în considerare întreruperea tratamentului.
Detașarea asimptomatică a epiteliului pigmentar retinian (DEPR), de orice grad	Se continuă tratamentul. Evaluarea oftalmologică trebuie efectuată la interval de 3 săptămâni până la remisiune.
DEPR simptomatică	A se întrerupe tratamentul până la remisiune. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Ocluzia venei retinei (OVR)	A se întrerupe definitiv tratamentul.
Scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) (vezi pct. 4.4 și 4.8)	
Scăderea asimptomatică absolută a FEVS mai mică de 20% și mai mare decât limita inferioară a normalului	Se continuă tratamentul.
Scăderea asimptomatică absolută a FEVS de 10% sau mai mult față de valoarea inițială și mai mică decât limita inferioară a normalului	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Pentru orice scădere absolută a FEVS de 20% sau mai mare față de valoarea inițială.	A se întrerupe definitiv tratamentul.
Toxicitate cutanată (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8)	
Dermatită de gradul 1 sau 2, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se continua tratamentul.
Dermatită de gradul 2 sau 3 intolerabilă, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Dermatită de gradul 3 sau 4, erupție acneiformă sau non-acneiformă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul la o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	
Gradul 2 sau 3 intolerabilă	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2).
Gradul 4	A se întrerupe tratamentul până la ameliorare. A se relua tratamentul cu o doză redusă (a se vedea Tabelul 2). A se lua în considerare întreruperea tratamentului.

^a Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE) versiunea 5.0

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Datele clinice la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu sunt recomandate ajustări ale dozelor, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} \geq 15$ până la < 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind doza (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $> \text{LSN}$ la $1 \times \text{LSN}$ sau bilirubină totală $\leq \text{LSN}$ și $\text{AST} > \text{LSN}$), pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind dozele (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ezmekly la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ezmekly se administrează pe cale orală.

Comprimatele dispersabile pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele dispersabile de Ezmekly pot fi înghițite întregi sau, dacă dozarea comprimatelor dispersabile întregi nu este posibilă, comprimatele dispersabile pot fi dispersate în apă, înainte de administrarea orală, cu ajutorul paharului de dozare. Suspensia orală de Ezmekly poate fi, de asemenea, administrată prin intermediul unui tub de alimentare enterală. Vă rugăm să consultați pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea suspensiei orale.

Ezmekly este, de asemenea, disponibil într-o formulare de capsule. Se recomandă utilizarea comprimatelor dispersabile la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și la adulții care nu pot înghiți capsulele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea oculară

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice tulburări vizuale nou apărute. Au fost raportate OVR (ocluzia venei retiniene) și DEPR (detașarea epiteliului pigmentar retinian) la pacienții adulți cărora li s-a administrat Ezmekly în studiile clinice (vezi pct. 4.8).

O evaluare oftalmologică completă înainte de inițierea tratamentului, la intervale regulate în timpul tratamentului și oricând pacientul raportează modificări vizuale noi sau agravante, cum ar fi vederea încețoșată, este necesară la copii, adolescenți și adulți. În cazul reacțiilor adverse oculare, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt și apoi trebuie redusă doza sau trebuie întrerupt permanent tratamentul în funcție de severitatea reacției adverse. Dacă este diagnosticată OVR, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt permanent. Dacă este diagnosticată DEPR simptomatică, tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt până la remisiune și doza trebuie redusă la reluarea tratamentului. La pacienții diagnosticați cu DEPR fără scăderea acuității vizuale, tratamentul poate fi continuat, însă evaluarea oftalmologică trebuie efectuată la fiecare 3 săptămâni până la remisiune (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

Scăderea asimptomatică a FEVS $\geq 10\%$ față de valoarea inițială a apărut la 17% dintre pacienții adulți și 27% dintre pacienții copii și adolescenți în studiul ReNeu. Toate cazurile de scădere a FEVS la pacienții adulți sau copii și adolescenți din studiile clinice au fost asimptomatice (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de afectare a FEVS sau cu o fracție de ejeție inițială care se află sub limita inferioară a normalului (LIN) acceptată nu au fost studiați. FEVS trebuie evaluată prin ecocardiogramă înainte de inițierea tratamentului pentru a stabili valorile inițiale, la intervale de 3 luni în timpul primului an, apoi conform indicațiilor clinice ulterioare. Înainte de a începe tratamentul, pacienții trebuie să aibă o fracție de ejeție mai mare decât LIN acceptată.

Scăderea FEVS poate fi controlată prin întreruperea tratamentului sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cutanată

În studiul ReNeu au fost raportate reacții adverse cutanate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii (dermatite acneiforme și erupții cutanate tranzitorii non-acneiforme), xerosis, prurit, eczeme și modificări ale firului de păr (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie să contacteze medicul sau asistenta medicală dacă prezintă orice reacții cutanate. Îngrijirea de susținere, de exemplu utilizarea cremelor emoliente, trebuie inițiată la primele semne de toxicitate cutanată. Tratamentul cu mirdametinib trebuie întrerupt, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv, în funcție de severitatea reacției adverse (vezi pct. 4.2).

Risc de carcinogenitate

Un potențial risc de carcinogenitate la om nu a putut fi exclus în intervalul de expunere clinică (vezi pct. 5.3).

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Mirdametinib nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.5 și 4.6). Atât pacienții de sex masculin, cât și feminin (aflate la vârsta fertilă) trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat dispersabil conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per doză, prin urmare este, în principiu, lipsită de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice de interacțiune (vezi pct. 5.2).

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii mirdametinib

Studiile *in vitro* au arătat că mirdametinibul este metabolizat de multiple enzime uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) și carboxil esterază (CES). Nu au fost efectuate studii clinice de evaluare a efectului unui inductor și al unui inhibitor puternic al acestor enzime. Prin urmare, trebuie avut grijă atunci când mirdametinib este utilizat concomitent cu medicamente cunoscute fie că induc, fie că inhibă aceste enzime: probenecid, diclofenac (inhibitori ai UGT), rifampicină (inductor al UGT) (vezi pct. 5.2).

Efecte ale mirdametinib asupra farmacocineticii altor medicamente

Contraceptive hormonale

Nu a fost evaluat efectul mirdametinib asupra expunerii contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, utilizarea unei metode de barieră suplimentare trebuie recomandată femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică (vezi pct. 4.6).

Efectele agentilor de reducere a acidului gastric asupra mirdametinib

Asocierea mirdametinibului cu inhibitori ai pompei de protoni, antiacide sau antagoniști ai receptorilor de H_2 nu este de așteptat să fie semnificativă din punct de vedere clinic, deoarece mirdametinibul nu prezintă dizolvare dependentă de pH. Ezmekly poate fi utilizat concomitent cu agenți de modificare a pH-ului gastric (de exemplu, antagoniști ai receptorilor de H_2 și inhibitori ai pompei de protoni) fără restricții.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate că Ezmekly poate provoca leziuni fetale și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Ezmekly. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină la femeile cu potențial fertil înainte de inițierea tratamentului. Pacienții de sex feminin și masculin (cu potențial reproductiv) trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni și, respectiv, 3 luni după ultima doză. Nu a fost evaluat efectul mirdametinib asupra expunerii contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, prin urmare femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să li se recomande să adauge o metodă de barieră.

Sarcina

Datele privind utilizarea mirdametinibului la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ezmekly nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin care primește Ezmekly rămâne gravidă, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mirdametinibul sau metaboliții săi se excretă în laptele matern la om. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ezmekly și nu trebuie reluată timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor la animale, Ezmekly poate afecta fertilitatea la masculi și femele cu potențial reproductiv. Reversibilitatea efectelor asupra organelor de reproducere masculine și feminine la animale este necunoscută (vezi pct. 5.3). Nu există date privind efectul mirdametinibului asupra fertilității la om. La om, riscul potențial nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ezmekly poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu mirdametinib au fost raportate oboseală și vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În lotul de pacienți adulți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost dermatita acneiformă (83%), diareea (55%), greața (55%), creșterea creatinfosfokinazei din sânge (47%), durere musculo-scheletică (41%), vărsături (37%) și oboseală (36%). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului la > 1 pacient adult au fost dermatită acneiformă, diaree, greață, erupție cutanată și vărsături. Au fost raportate următoarele reacții adverse grave: durere abdominală (3%), durere musculo-scheletică (1,3%) și ocluzia venei retiniene (1,3%).

În lotul de pacienți copii și adolescenți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost creșterea creatinfosfokinazei din sânge (59%), diaree (55%), dermatită acneiformă (43%), durere musculo-scheletică (41%), durere abdominală (40%), vărsături (40%) și cefalee (36%). A fost raportată următoarea reacție adversă gravă: durere musculo-scheletică (1,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al mirdametinibului a fost determinat în urma evaluării unei populații de siguranță combinate de 75 de pacienți adulți și 58 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat doza de 2 mg/m² de două ori pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Acest grup de pacienți a cuprins 114 pacienți (58 adulți, 56 copii și adolescenți) în ReNeu (setul de date pivotal) și 19 pacienți (17 adulți, 2 copii și adolescenți) în NF-106.

În grupul de adulți (N = 75), durata mediană totală a tratamentului cu mirdametinib a fost de 18,7 luni (interval: 0,4 până la 45,6 luni).

În grupul de copii și adolescenți (N = 58, inclusiv 32 de pacienți cu vârste cuprinse între ≥ 2 și 11 ani), durata mediană totală a tratamentului cu mirdametinib a fost de 21,9 luni (interval: 1,6 - 40,1 luni).

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse identificate în populația de siguranță.

Reacțiile adverse sunt ordonate conform clasificării pe organe și sisteme conform MedDRA (SOC). În cadrul fiecărei SOC, termenii preferați sunt aranjați descrescător în funcție de frecvența și apoi de gravitate. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); neobișnuite (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000).

Tabelul 4. Reacții adverse raportate în populația de siguranță

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
Infecții și infestări	Paronichie	Frecvente (3%)	-	Foarte frecvente (33%)	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (16%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (36%)	Frecvente (2%)
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Frecvente (9%)	-	Frecvente (7%)	-
	Ocluzia venei retiniene	Frecvente (3%)	Frecvente (1%)	-	-

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
	DEPR (detașarea epitelului pigmentar retinian)	Frecvente (1%)	-	-	-
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Foarte frecvente (55%)	-	Foarte frecvente (53%)	Frecvente (5%)
	Greață	Foarte frecvente (55%)	-	Foarte frecvente (29%)	-
	Vărsături	Foarte frecvente (37%)	-	Foarte frecvente (40%)	-
	Durere abdominală ^a	Foarte frecvente (20%)	Frecvente (4%)	Foarte frecvente (40%)	Frecvente (3%)
	Constipație	Foarte frecvente (19%)	-	Foarte frecvente (10%)	-
	Xerostomie	Frecvente (7%)	-	-	-
	Stomatită ^b	Frecvente (5%)	-	Foarte frecvente (19%)	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită acneiformă	Foarte frecvente (83%)	Frecvente (7%)	Foarte frecvente (43%)	Frecvente (2%)
	Erupție cutanată tranzitorie ^c	Foarte frecvente (17%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (33%)	Frecvente (2%)
	Xerosis	Foarte frecvente (13%)	-	Foarte frecvente (17%)	-
	Alopecie	Foarte frecvente (12%)	-	Foarte frecvente (14%)	-
	Prurit	Foarte frecvente (13%)	-	Foarte frecvente (12%)	-
	Eczemă	Frecvente (3%)	-	Foarte frecvente (14%)	-
	Modificări ale culorii părului	Frecvente (1%)	-	Foarte frecvente (12%)	-

MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Grupul de adulți (N=75)		Grupul de copii și adolescenți (N=58)	
		Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare	Frecvența globală (toate gradele CTCAE)	Frecvența CTCAE gradul 3 și mai mare
	Textură anormală a părului	Frecvente (1%)	-	Frecvente (5%)	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică ^d	Foarte frecvente (41%)	Frecvente (7%)	Foarte frecvente (41%)	Frecvente (2%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Foarte frecvente (36%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (12%)	-
	Edeme periferice ^e	Foarte frecvente (12%)	-	Frecvente (5%)	-
Investigații	Creatin fosfokinază sanguină crescută	Foarte frecvente (47%)	Frecvente (3%)	Foarte frecvente (59%)	Frecvente (5%)
	Creșterea AST	Foarte frecvente (16%)	-	Frecvente (9%)	-
	Fosfatază alcalină sanguină crescută	Foarte frecvente (14%)	-	Foarte frecvente (24%)	-
	Scădere a fracției de ejeție	Foarte frecvente (12%)	-	Foarte frecvente (26%)	Frecvente (2%)
	Scăderea numărului de neutrofile	Frecvente (8%)	Frecvente (1%)	Foarte frecvente (30%)	Foarte frecvente (11%)
	Scăderea numărului de leucocite	Frecvente (7%)	-	Foarte frecvente (39%)	-
	Creșterea ALT	Frecvente (7%)	-	Foarte frecvente (21%)	-

^a Durerea abdominală include durerea abdominală și durerea abdominală superioară.

^b Stomatita include stomatită, ulcerăție bucală, ulcer aftos.

^c Eruptia cutanată include erupție cutanată, erupție cutanată maculo-papuloasă, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată exfoliativă, papulă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată pruriginoasă.

^d Durerea musculo-scheletică include durere musculo-scheletică, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere de spate, durere musculo-scheletică la nivel toracic, durere la nivelul gâtului, durere toracică non-cardiacă, artralgie, durere osoasă.

^e Edemul periferic include edem periferic, umflare periferică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea oculară

În studiul ReNeu, a fost observată ocluzia venei retinei (OVR) la 3% dintre pacienții adulți, inclusiv OVR de gradul 3 la 1,7% dintre pacienți, care a dus la întreruperea permanentă a tratamentului. Detașarea asimptomatică de gradul 1 a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) a apărut la 1,7% dintre pacienți și a fost gestionată fără modificarea dozei. Vederea încețoșată a fost raportată de 12% dintre pacienții adulți. Timpul median până la prima apariție a toxicității oculare la adulți a fost de 147 de zile. Timpul median până la rezolvare a fost de 267 de zile. La acești adulți, 38% dintre pacienți au raportat rezolvarea toxicității lor oculare, în timp ce 25% au raportat rezolvarea evenimentelor cu sechele.

Vederea încețoșată a fost raportată la 7% dintre pacienții copii și adolescenți. Timpul median până la prima apariție a vederii încețoșate a fost de 161 de zile la pacienții copii și adolescenți. Timpul median până la rezolvare a fost de 29 de zile. La toți pacienții copii și adolescenți s-a raportat rezolvarea evenimentelor de vedere încețoșată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)

În studiul ReNeu, scăderea asimptomatică a FEVS a fost raportată la 16% dintre adulți. Dintre acești pacienți, numai unul a raportat o FEVS la < 50%, ceea ce a dus la întreruperea tratamentului urmată de revenirea la valorile normale. Dintre pacienții adulți rămași cu FEVS scăzută, la cinci s-a efectuat o întrerupere a dozei, iar la un pacient s-a efectuat o reducere a dozei. Timpul median până la prima apariție a FEVS scăzută la adulți a fost de 70 de zile. Scăderea FEVS s-a rezolvat la 89% dintre pacienții adulți.

În studiul ReNeu, scăderea asimptomatică a FEVS a fost raportată la 27% dintre pacienții copii și adolescenți. Dintre acești pacienți, unul a raportat o FEVS la < 50%, care a revenit la valori normale fără modificarea dozei. Un pacient a prezentat o scădere a FEVS de gradul 3 care s-a rezolvat fără modificarea dozei și la un alt pacient cu scădere a FEVS de gradul 2 s-a efectuat o întrerupere a administrării dozei. Evenimentele de scădere a FEVS la ceilalți 12 pacienți au fost de gradul 2 și nu a fost luată nicio măsură cu privire la tratamentul studiat ca răspuns la oricare dintre aceste evenimente. Timpul median până la prima apariție a scăderii FEVS la pacienții copii și adolescenți a fost de 132 de zile. Scăderea FEVS s-a rezolvat la 67% dintre pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Toxicitate cutanată

În studiul ReNeu, dermatita acneiformă și erupțiile non-acneiforme au apărut la 90% dintre pacienții adulți. Dermatita acneiformă de gradul 3 și alte erupții cutanate au apărut la 9% și, respectiv, 1,7% dintre pacienții adulți. Erupțiile cutanate au dus la întreruperea tratamentului la 10% dintre adulți și la reducerea dozei la 10% dintre adulți. Timpul median până la prima apariție a erupțiilor cutanate a fost de 9 zile la pacienții adulți. Timpul median până la rezolvare a fost de 115 de zile. La acești pacienți adulți, 33 (64%) au raportat rezolvarea erupțiilor cutanate, 3 (6%) au raportat rezolvarea cu sechele și 8 (15%) au raportat că erupțiile cutanate erau în curs de rezolvare.

În studiul ReNeu, dermatita acneiformă și erupțiile cutanate non-acneiforme au apărut la 70% dintre pacienții copii și adolescenți. Dermatita acneiformă de gradul 3 și erupțiile cutanate non-acneiforme au apărut la 1,8% și 1,8%, respectiv. Erupțiile cutanate au dus la întreruperea tratamentului la 4% dintre pacienții copii și adolescenți și la reducerea dozei la 10% dintre pacienții copii și adolescenți. Dermatita acneiformă a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, în timp ce alte erupții cutanate au apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani. Timpul median până la prima apariție a erupțiilor cutanate la pacienții copii și adolescenți a fost de 15 zile. Timpul median până la rezolvare a fost de 155 de zile. La acești pacienți copii și adolescenți, 27 (69%) au raportat rezolvarea erupțiilor cutanate și 3 (8%) au raportat că erupțiile lor cutanate erau în curs de rezolvare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Durere musculo-scheletică

În studiul ReNeu, durerea musculo-scheletică (inclusiv durerea musculo-scheletică, mialgia, durerea în extremități, durerea de spate, durerea musculo-scheletică la nivel toracic, durerea de gât, durerea toracică non-cardiacă, artralgie și durerea osoasă) a fost raportată de 41% dintre pacienții adulți și la

41% dintre pacienții copii și adolescenți. Medicamentele concomitente utilizate pentru tratarea durerii musculo-scheletice au inclus medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, analgezice neopioide și glucocorticoizi. Tratați durerea musculo-scheletică conform indicațiilor clinice.

Creșterea valorilor AST și ALT

În studiul ReNeu, modificări de laborator cu ALT crescute au fost observate la 9% dintre pacienții adulți și 21% dintre pacienții copii și adolescenți. În studiul ReNeu, modificări de laborator cu AST crescute au fost observate la 18% dintre pacienții adulți și 9% dintre pacienții copii și adolescenți. Toate evenimentele au fost de severitate ușoară până la moderată, fără evenimente de gradul 3 raportate. Creșterea ALT și AST nu a dus la întreruperi ale tratamentului sau întreruperi ale dozei. Monitorizați și gestionați creșterile ALT și AST conform indicațiilor clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor adverse și să li se administreze tratament de susținere cu monitorizare adecvată, după caz. Dializa este inefficientă în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice; inhibitori ai protein kinazei activate de mitogen (MEK), Cod ATC: L01EE05

Mecanism de acțiune

Mirdametinib este un inhibitor selectiv, necompetitiv al protein kinazelor activate de mitogen 1 și 2 (MEK1/2). Mirdametinib blochează activitatea MEK și calea sarcom (RAS) - fibrosarcom accelerat rapid (RAF)-MEK la șobolan. Prin urmare, inhibarea MEK blochează proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale în care este activată calea RAF-MEK-kinaza extracelulară asociată (ERK).

Eficacitate clinică

Eficacitatea mirdametinib a fost evaluată la 114 pacienți în ReNeu, un studiu de fază 2 multicentric, deschis, cu un singur braț, la pacienți cu vârsta ≥ 2 ani cu NP NF1 simptomatică inoperabilă care cauzează morbiditate semnificativă. Un NP inoperabil a fost definit ca un NP care nu poate fi îndepărtat complet pe cale chirurgicală fără risc de morbiditate substanțială din cauza înglobării sau apropierii de structuri vitale, invazivității sau vascularității ridicate a NP. Pacienții au primit Ezmekly 2 mg/m² pe cale orală de două ori pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Un total de 58 de pacienți adulți au primit Ezmekly. Vârsta mediană a fost de 34,5 ani (între 18 și 69 de ani); 85% erau caucazieni, 64% erau de sex feminin și 3,4% aveau peste 65 de ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți (53%) aveau un NP progresiv la intrarea în studiu, 48% aveau tumora în zona capului și gâtului, iar 69% au suferit o intervenție chirurgicală anterioară. Toți pacienții au avut morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (90%), desfigurarea sau deformarea majoră (52%) și disfuncția motorie (40%).

Un total de 56 de pacienți copii și adolescenți au primit Ezmekly; 57% aveau vârste cuprinse între 2 și 11 ani și 43% aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Vârsta mediană a fost de 10,0 ani (între 2 și 17 ani); 66% erau caucazieni, 64% erau femei și 54% erau de sex feminin. Jumătate dintre participanți (50%) aveau tumora la nivelul capului și gâtului, majoritatea participanților aveau un NP progresiv la intrarea în studiu (63%), iar 36% au suferit anterior o intervenție chirurgicală. Majoritatea pacienților (96%) au avut morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (70%), desfigurarea sau deformarea majoră (50%) și disfuncția motorie (27%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată, definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet (dispariția NP țintă) sau răspuns parțial confirmat (reducerea cu $\geq 20\%$ a volumului NP confirmată la evaluări tumorale consecutive, aproximativ la fiecare patru cicluri, în interval de 2-6 luni în timpul fazei de tratament de 24 de cicluri). Starea de răspuns tumoral a fost evaluată prin revizuire centralizată independentă în orb (BICR) aproximativ la fiecare patru cicluri, utilizând analiza volumetrică a imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM). Rata de răspuns obiectiv a fost evaluată conform criteriilor REiNS (Evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză) cu două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet de către un BICR în termen de 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost determinarea duratei răspunsului pentru pacienții care au obținut un răspuns obiectiv confirmat.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5. Timpul median până la apariția răspunsului a fost de 7,8 luni (interval: de la 4,0 luni până la 19,0 luni) pentru cohorta de adulți și 7,9 luni (interval: de la 4,1 luni până la 18,8 luni) pentru cohorta de copii și adolescenți. Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă pentru nicio cohortă.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate în ReNeu

	Adulți (N=58)	Copii și adolescenți (N=56)
Rata de răspuns obiectiv confirmată conform REiNS de BICR ^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
ÎI 95% ^c	(29, 55)	(38, 65)
Răspuns complet confirmat, n (%)	0	0
Răspuns parțial confirmat, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Durata răspunsului		
DoR $\geq$ 12 luni ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR $\geq$ 24 luni ^d	12 (50%)	14 (48%)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; BICR = revizuire centrală independentă în orb; REiNS = evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză; DoR = durata răspunsului

^a Răspunsul obiectiv confirmat a fost definit ca două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet evaluat de o BICR în intervalul 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

^b Pacienții care nu au avut nicio evaluare RMN după momentul inițial sau niciun răspuns obiectiv confirmat au fost tratați ca nerespondenți.

^c Obținută folosind metoda Clopper-Pearson.

^d Durata răspunsului (data-limită, iunie 2024) a fost evaluată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la unul sau mai multe subgrupuri de pacienți copii și adolescenți. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat printr-o așa-numită „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica mirdametinibului a fost studiată la subiecți sănătoși, pacienți cu NP NF1 și pacienți cu cancer avansat.

Absorbție

În urma administrării mai multor doze orale la 2 mg/m² de două ori pe zi, C_{max} și ASC_{last} ca medie geometrică [% geometric al coeficientului de variație (CV)] la participanții adulți cu NP NF1 au fost de 188 (52%) ng/ml și, respectiv, 431 (43%) ng × h/ml. În urma administrării orale, mirdametinib a produs concentrații plasmatice maxime în stare stabilă (T_{max}) la aproximativ o oră după administrare.

Efectele alimentare

La subiecți adulți sănătoși, la o doză unică de 20 mg, administrarea concomitentă de mirdametinib cu o masă bogată în grăsimi și calorii a determinat o C_{max} cu 43% mai mică, în timp ce aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) nu a fost modificată semnificativ (ASC_{inf} a scăzut cu 7%). Timpul până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) a fost întârziat cu aproximativ 3 ore. Efectul asupra C_{max} nu este considerat relevant din punct de vedere clinic din cauza absenței efectului asupra expunerii globale.

Distribuție

În urma administrării unei doze orale unice de 4 mg [^{14}C]mirdametinib la subiecți sănătoși, volumul de distribuție mediu aparent al mirdametinibului a fost de 255 l. Legarea la proteinele plasmatică la om este > 99%. Mirdametinibul se leagă în principal pe albumina serică umană (> 99%). Legarea la glicoproteina $\alpha 1$ -acidă (AAG) a variat de la 17,2% la 54,3%. Raportul sânge/plasmă pentru mirdametinib este de 0,61.

Metabolizare

Mirdametinib este puternic metabolizat prin glucuronidare și oxidare prin intermediul enzimelor uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) și carboxil esterază (CES), rezultând M22 (un metabolit secundar al O-glucuronidului) și respectiv M15 (un metabolit al acidului carboxilic). Mai puțin de 10% este excretat sub formă nemodificată.

Interacțiuni

Efectul mirdametinibului asupra enzimelor CYP450

In vitro, mirdametinibul nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19. Mirdametinibul este un inductor al CYP3A4 *in vitro*, însă există un potențial scăzut de inducere a CYP3A4 la concentrații relevante clinic.

Efectul mirdametinibului asupra UDP glucuronoziltransferazei (UGT)

In vitro, mirdametinibul nu este un inhibitor al izoformelor UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 și UGT2B15 la concentrații relevante clinic.

Efectul mirdametinibului asupra transportorilor medicamentelor

Studiile *in vitro* sugerează că mirdametinibul și metabolitul său principal nu inhibă proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), glicoproteina P (P-gp), transportorii OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2K.

Pe baza studiilor *in vitro*, mirdametinib este un substrat pentru transportorii BCRP și P-gp, iar metabolitul său principal este un substrat pentru BCRP, dar este puțin probabil ca acestea să fie relevante din punct de vedere clinic.

Eliminare

La subiecții adulți sănătoși, după administrarea unei doze unice de 4 mg de mirdametinib radiomarcant, 68% din doză a fost recuperată din urină (0,7% nemodificată), în timp ce 27% a fost recuperată din fecale (8,7% nemodificată în urină și fecale). Timpul mediu de înjumătățire terminal este de 28 de ore. Clearance-ul sistemic aparent (CL/F) este de 6,34 l/h.

Linearitate

Expunerea la mirdametinib, măsurată prin C_{max} și AUC_{tau} , a crescut, în general, proporțional cu doza, de la 1 mg QD/BID la 30 mg BID. O relație liniară între doză și expunere a fost verificată prin analize farmacocinetice populaționale pe intervalul de doze de la 1 mg la 20 mg mirdametinib BID. Raportul mediu de acumulare a variat de la 1,1 la 1,9 pentru nivelurile de doză de la 1 la 30 mg.

Concentrațiile la starea de echilibru la pacienții cu NP NF1 sunt atinse în medie la aproximativ 6 zile după administrare repetată.

Grupe speciale de populație

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (de la 2 până la 86 de ani), sexul și rasa (72% albi, 11% negri sau afro-americani și 12% asiatici) nu influențează semnificativ farmacocinetica mirdametinibului.

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST).

Pacienții cu un clearance al creatininei care indică insuficiență renală ușoară sau moderată au participat la studii clinice cu mirdametinib. Analizele farmacocinetice populaționale sugerează că insuficiența renală ușoară sau moderată (estimată prin clearance-ul creatininei) nu influențează expunerea la mirdametinib.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu indică efecte semnificative asupra expunerii.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic la copii este similar cu cel de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței.

Genotoxicitate/Carcinogenitate

Mirdametinib nu a fost genotoxic într-un test bacterian de mutație inversă (Ames) sau într-un test *in vitro* de aberație cromozomială pe limfocite umane, dar a fost echivoc în studiul *in vivo* al micronucleului și în studiul *in vivo* al aberațiilor cromozomiale la șobolani. Nu a putut fi exclus un risc de genotoxicitate la om în intervalul de expunere clinică.

Mirdametinib nu a fost cancerigen la șoarecii transgenici la o doză de 5 mg/kg/zi (de 3 ori nivelul expunerii la om). Deoarece un risc de genotoxicitate la om nu a putut fi exclus în cazul expunerii clinice, iar studiul de carcinogenitate de 2 ani la șobolani este efectuat la expuneri mai mici decât expunerea clinică, un risc de carcinogenitate nu a putut fi exclus.

Toxicitate după doze repetate

În studiile de toxicitate orală, cu doze repetate, efectuate timp de până la 3 luni la șobolani și la câini, principalele toxicități datorate inhibării MEK au fost la nivelul pielii și al tractului gastrointestinal, la doze mai mici decât cele din cazul expunerii la om. În studiul de 3 luni cu mirdametinib la șobolani, la doze aproximativ echivalente cu cele din cazul expunerii la om, șobolanii au prezentat displazie în placa de creștere epifizară femurală, hipocelularitate metafizară a măduvei osoase a oaselor lungi și îngroșare metafizară a trabeculelor osoase ale oaselor lungi. Șobolanii masculi au fost mai sensibili la aceste efecte. Aceste efecte asupra oaselor nu au fost observate la alte specii (câini, maimuțe sau șoareci). Reversibilitatea displaziei în placa de creștere epifizară nu a fost evaluată. La șobolani, mineralizarea sistemică și constatări oculare (opacitate corneană și atrofie sau subțiere a epiteliului cornean) au fost observate în studiile de toxicitate cu doze repetate la doze mai mici decât cele din cazul expunerii la om.

Au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice (șobolani) și necroză hepatocelulară (șobolani, șoareci și câini) la expuneri similare cu expunerea clinică. Într-un studiu de 2 săptămâni la maimuțele cynomolgus, s-a observat toxicitate la vezica biliară la expuneri > 2,5 ori față de expunerea la om.

Efecte asupra SNC au fost observate la câini în studiul de 3 luni la expuneri de aproximativ 1,5 ori mai mari decât expunerea la om; aceste efecte la câini, inclusiv tulburări de echilibru și tremurături, au fost reversibile și nu a existat nicio corelație microscopică.

Toxicitate pentru funcția de reproducere și dezvoltare

Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani masculi și femele, mirdametinib la o doză de până la 1,0 mg/kg/zi (aproximativ echivalentă cu expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC) nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la ambele sexe. Într-un studiu toxicologic cu doze repetate cu durată de 3 luni la șobolani, mirdametinib a determinat scăderea greutateii ovarelor și creșterea numărului de chisturi foliculare, asociate cu scăderea numărului de corpi luteali la doze $\geq 0,3$ mg/kg/zi (de 0,5 ori față de expunerea la om), precum și hipocelularitate testiculară și scăderea greutateii epididimilor la 1 mg/kg/zi (de 2,1 ori față de expunerea la om).

În studiile preliminare de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femele gestante de șobolani și iepuri, administrarea orală de mirdametinib a indus pierderi post-implantare (resorbții timpurii și târzii) și scăderea greutateii corporale fetale la expuneri inferioare expunerilor la om, la doza recomandată. În studiul preliminar la șobolani, un singur făt a prezentat malformații ale extremităților la doze de 3,6 ori mai mari decât doza recomandată la om. Nu s-au efectuat studii definitive de dezvoltare embrio-fetală și de dezvoltare pre- și postnatală cu mirdametinib.

Fototoxicitate

Mirdametinib a fost echivoc într-un test *in vitro* de fototoxicitate a fibroblastelor de șoarece la concentrații semnificativ mai mari decât expunerile clinice și nu a fost reținut în pielea sau ochii șobolanilor, indicând faptul că există un risc scăzut de fototoxicitate la pacienții care iau mirdametinib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Sucraloză (E955)
Stearat de magneziu (E572)

Aromă de struguri:

Lichid de glucoză uscat
Aromă naturală
Amidon de porumb modificat (E1422)
Triacetină (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Șase ore după dizolvarea comprimatelor în apă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), securizată cu închidere de siguranță pentru copii și sigiliu cu inducție din folie de aluminiu. Flacoanele conțin spirală din vată de bumbac.

O cutie conține un flacon conține un flacon de 42 sau 84 de comprimate dispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea suspensiei orale

Pacienții trebuie instruiți să dizolve complet numărul prescris de comprimate dispersabile într-o cantitate mică de apă (aproximativ 5 până la 10 ml) într-un pahar de dozare, în cazul administrării sub formă de suspensie orală. Lichidul trebuie amestecat ușor până când nu rămân flocoane și administrat pe cale orală. Alternativ, lichidul poate fi extras într-o seringă pentru administrare orală și administrat.

Administrarea suspensiei orale cu ajutorul paharului de dozare

După înghițirea suspensiei din paharul de dozare sau din seringă pentru administrare orală, paharul de dozare (sau seringă) trebuie clătit(ă) cu o cantitate suplimentară mică de apă (aproximativ 5 până la 10 ml) și acea apă trebuie administrată pentru a se asigura administrarea dozei complete. Doza trebuie preparată numai cu apă.

Administrarea suspensiei orale printr-o sondă de nutriție enterală

În cazul administrării printr-o sondă de nutriție enterală, personalul medical trebuie să aleagă un tub gastric sau nasogastric adecvat, disponibil în comerț (tub de 8 French sau mai mare). Tuburile de alimentare enterală din policlorură de vinil (PVC) și poliuretan (PUR) s-au dovedit a fi compatibile cu suspensia orală. Suspensia orală trebuie trasă în seringă după dispersarea în 5-10 ml de apă conform descrierii de mai sus și injectată într-un tub de alimentare enterală cu seringă poziționată orizontal. După administrarea suspensiei orale, trageți încă 5-10 ml de apă în seringă și împingeți-o prin tubul de alimentare pentru a vă asigura că orice cantitate rămasă de medicament este administrată pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța mirdametininibului în tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice și inoperabile la pacienții copii și adolescenți și la cei adulți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte o analiză actualizată a studiului MEK-NF-201 cu data limită de 22 decembrie 2028, care va oferi 5 ani suplimentari de urmărire.	Iunie 2039
Studiu non-intervențional de siguranță post-autorizare (PASS): Pentru a confirma siguranța pe termen lung a mirdametininibului, în tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice și inoperabile la pacienții copii și adolescenți și la cei adulți cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu efectuat la pacienții cu NF1 cărora li s-a prescris cel puțin o doză de mirdametininib și care au vârsta de 2 ani și peste la începutul tratamentului cu mirdametininib.	August 2033

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CAPSULE 1 MG CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Ezmekly 1 mg capsule
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține mirdametinib 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
42 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Nu divizați, sfărâmați sau mestecați capsulele.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ezmekly 1 mg capsulă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**CAPSULE 1 MG ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Ezmekly 1 mg capsule
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mirdametinib 1 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
42 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Nu divizați, sfărâmați sau mestecați capsulele.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CAPSULE 2 MG CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Ezmekly 2 mg capsule
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține mirdametinib 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
42 capsule
84 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Nu divizați, sfărâmați sau mestecați capsulele.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ezmekly 2 mg capsulă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**CAPSULE 2 MG ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Ezmekly 2 mg capsule
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mirdametinib 2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
42 capsule
84 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Nu divizați, sfărâmați sau mestecați capsulele.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/004 42 capsule

EU/1/25/1950/005 84 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
COMPRIMATE DISPERSABILE 1 MG CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține mirdametinib 1 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat dispersabil
42 comprimate dispersabile
84 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întreg sau a se dispersa în apă.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/001 42 comprimate dispersabile
EU/1/25/1950/002 84 comprimate dispersabile

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
COMPRIMATE DISPERSABILE 1 MG ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile
mirdametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține mirdametinib 1 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat dispersabil
42 comprimate dispersabile
84 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întreg sau a se dispersa în apă.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1950/001 42 comprimate dispersabile

EU/1/25/1950/002 84 comprimate dispersabile

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ezmekly 1 mg capsule

Ezmekly 2 mg capsule

mirdametinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați (sau copilul dumneavoastră să ia) acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ezmekly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți (sau copilul dumneavoastră să știe) înainte să luați (să ia) Ezmekly
3. Cum să luați Ezmekly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ezmekly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ezmekly și pentru ce se utilizează

Ezmekly conține substanța activă mirdametinib și este un inhibitor al protein kinazei activate de mitogen (MEK).

Ezmekly este utilizat pentru tratarea neurofibroamelor plexiforme la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o afecțiune genetică numită neurofibromatoză de tip 1 (NF1).

Persoanele cu NF1 au o mutație (schimbare) în gena care codifică pentru proteina neurofibromină. Acest lucru duce la o pierdere a acestei proteine, ceea ce permite tumorilor să crească de-a lungul nervilor corpului. Ezmekly acționează prin blocarea anumitor proteine implicate în creșterea acestor celule tumorale, ceea ce se așteaptă să le micșoreze.

Pentru întrebări referitoare la modul cum acționează Ezmekly sau la motivele pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți (sau copilul dumneavoastră să știe) înainte să luați (să ia) Ezmekly

Nu luați Ezmekly

- Dacă sunteți (sau copilul dumneavoastră este) alergic la mirdametinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Ezmekly sau dacă vi se întâmplă (sau copilului dumneavoastră) următoarele în timp ce luați (ia) Ezmekly. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza, să întrerupă tratamentul temporar sau permanent:

- **Probleme oculare:**

Ezmekly poate provoca probleme la nivelul ochilor care pot duce la pierderea vederii (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Un medic (specialist oftalmolog) va trebui să vă verifice vederea (vederea copilului dumneavoastră) înainte și periodic în timpul tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau orice alte modificări ale vederii în timpul tratamentului.

- **Probleme cu inima**

Ezmekly poate reduce cantitatea de sânge pompată de inimă (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). În studiile clinice cu Ezmekly la doza recomandată, acest lucru nu a provocat niciun simptom, însă vă poate face să vă simțiți obosit. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți obosit. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează inima dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Ezmekly.

- **Erupții trecătoare pe piele**

Erupțiile trecătoare pe piele sunt foarte frecvente cu Ezmekly și pot deveni, de asemenea, severe. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele, care poate fi umflată sau asemănătoare acneei (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Medicul dumneavoastră vă poate oferi îndrumări pentru abordarea terapeutică a erupției trecătoare pe piele, inclusiv tratament (de exemplu, cremă).

- **Sarcina**

Ezmekly nu este recomandat în timpul sarcinii. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți (rămâne) gravidă în timp ce luați acest medicament. Consultați secțiunea „Sarcina, alăptarea și fertilitatea” de mai jos.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Nu administrați Ezmekly copiilor mai mici de 2 ani. Acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Ezmekly împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv preparate din plante medicinale, în timp ce luați Ezmekly.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Ezmekly nu este recomandat în timpul sarcinii. Acesta poate afecta copilul înainte de naștere.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să efectuați un test de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră nu trebuie să rămâneți (să rămână) gravidă în timp ce luați acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente (de control al nașterii). A se vedea mai jos „Contracepția - informații pentru femei și bărbați”. Dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți (rămâne) gravidă în timpul tratamentului, informați imediat medicul dumneavoastră.

Contracepția - informații pentru femei și bărbați

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați acest medicament și timp de 6 luni după ultima doză. Dacă sunteți un bărbat a cărui parteneră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați acest medicament și timp de 3 luni după ultima doză. Nu se știe dacă Ezmekly reduce eficiența

contraceptivelor hormonale. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră luați (ia) un contraceptiv hormonal, deoarece medicul vă poate recomanda utilizarea unei a doua forme de contracepție (de exemplu, prezervative).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ezmekly trece în laptele matern. Nu se poate exclude existența unui risc pentru copilul alăptat. Nu alăptați dacă luați Ezmekly și timp de o săptămână după ultima doză de Ezmekly.

Fertilitatea (capacitatea de a avea copii)

Ezmekly poate reduce fertilitatea la bărbați și femei. Trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ezmekly poate provoca reacții adverse, inclusiv oboseală (senzație de epuizare sau slăbiciune) și vedere încețoșată (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau dacă aveți probleme cu vederea (cum ar fi vederea încețoșată).

Ezmekly conține sodiu

Fiecare capsulă conține mai puțin de 23 mg de sodiu (principala componentă a sării de bucatărie/sării de masă), ceea ce înseamnă că este, în principiu, lipsită de sodiu.

3. Cum să luați Ezmekly

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult trebuie să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră) în funcție de înălțime și greutatea corporală. Doza maximă recomandată este de 8 mg pe zi (4 mg la fiecare 12 ore). Medicul vă va spune câte capsule de Ezmekly să luați.

Cum să luați Fycompa

- Luați Ezmekly pe cale orală de două ori pe zi, la aproximativ 12 ore distanță. Trebuie să luați acest medicament în fiecare zi timp de 21 de zile și apoi să nu îl mai luați timp de 7 zile. Fiecare perioadă de 28 de zile reprezintă un ciclu de tratament.
- Luați Ezmekly cu sau fără alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă.
- Nu mestecați, nu rupeți și nu deschideți capsulele.
- Puteți continua să luați acest medicament în cicluri de tratament până când boala dumneavoastră se agravează sau reacțiile adverse devin inacceptabile. Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza, să întrerupă tratamentul temporar sau definitiv (vezi punctul 2 „Atenționări și precauții”).
- Ezmekly este, de asemenea, disponibil într-o formulare de comprimate dispersabile. Medicul dumneavoastră va stabili formularea potrivită pentru dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) vă simțiți rău după ce ați luat Ezmekly

Dacă vă simțiți rău (vărsați) în orice moment după ce ați luat Ezmekly, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați mai mult Ezmekly decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Ezmekly decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați Ezmekly

Dacă uitați să luați o doză de Ezmekly, săriți peste doza uitată și apoi luați următoarea doză la ora normală. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați Ezmekly

Nu încetați să luați Ezmekly decât dacă vă spune medicul dumneavoastră, deoarece vă puteți agrava starea.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice reacții adverse. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Ezmekly până când simptomele dumneavoastră se ameliorează și/sau poate reduce doza pe care o primiți (vezi pct. 3 „Cum să luați”).

Reacții adverse grave

Probleme oculare (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Ezmekly poate provoca probleme la nivelul ochilor la adulți și copii. Unele dintre aceste probleme ale ochilor pot duce la un blocaj al venei care colectează sângele din ochi (ocluzia venei retinei sau detașarea diferitelor straturi ale ochiului (detașarea epiteliului pigmentar al retinei)). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încetoșată sau orice alte modificări ale vederii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate cere să încetați să luați acest medicament sau să vă trimită la un medic specialist, dacă prezentați simptome care includ:

- vedere încetoșată
- alte modificări ale vederii (cum ar fi reducerea vederii, puncte colorate în câmpul vizual)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Adulți

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- erupție tranzitorie pe piele cu o zonă plată decolorată sau umflături asemănătoare acneei (dermatită acneiformă)
- diaree
- creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, o enzimă care se găsește în principal în inimă, creier și mușchii scheletici
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- durere în mușchi sau oase
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie (epuizare)
- durere de stomac (abdominală)
- constipație
- erupții tranzitorii pe piele
- dureri de cap
- valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge
- umflarea mâinilor sau a picioarelor (edem periferic)
- o scădere a cantității de sânge pe care o pompează inima (scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng)

- piele uscată
- mâncărime
- căderea sau subțierea părului (alopecie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de neutrofile și leucocite din sânge (tipuri de celule albe din sânge care ajută la combaterea infecțiilor)
- răni în gură (stomatită)
- gură uscată
- infecție în jurul unghiilor (paronichie)
- erupții uscate trecătoare pe piele sau însoțite de mâncărime (eczeme)
- modificări ale culorii părului
- modificări ale texturii părului

Copii și adolescenți

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, o enzimă care se găsește în principal în inimă, creier și mușchii scheletici
- diaree
- erupție trecătoare pe piele cu o zonă plată decolorată sau umflături asemănătoare acneei (dermatită acneiformă)
- durere în mușchi sau oase
- durere de stomac (abdominală)
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- o scădere a cantității de sânge pe care o pompează inima (scăderea fracției de ejeție)
- dureri de cap
- erupții trecătoare pe piele
- infecție în jurul unghiilor (paronichie)
- scăderea numărului de neutrofile și leucocite din sânge (tipuri de celule albe din sânge care ajută la combaterea infecțiilor)
- răni în gură (stomatită)
- valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge
- piele uscată
- căderea sau subțierea părului (alopecie)
- erupții uscate trecătoare pe piele sau însoțite de mâncărime (eczeme)
- mâncărime
- modificări ale culorii părului
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie (epuizare)
- constipație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale texturii părului
- umflarea mâinilor sau a picioarelor (edem periferic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ezmekly

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ezmekly

Substanța activă este mirdametinib.

Ezmekly 1 mg capsule

Fiecare capsulă tare conține mirdametinib 1 mg.

Ezmekly 2 mg capsule

Fiecare capsulă tare conține mirdametinib 2 mg

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468) (vezi pct. 2 „Ezmekly conține sodiu”)

Stearat de magneziu (E572)

Învelișul capsulei

Gelatină (E441)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Albastru briliant (E133)

Cerneala de tipar

Hidroxid de potasiu (E525)

Propilen glicol (E1520)

Apă purificată

Șelac (E904)

Dioxid de titan (E171)

Cum arată Ezmekly și conținutul ambalajului

Ezmekly 1 mg capsule

Capsulă formată dintr-un corp opac de culoare verde deschis și un capac pe care este imprimat cu cerneală albă „MIR 1 mg”.

Ezmekly 2 mg capsule

Capsulă formată dintr-un corp opac alb și un capac de culoare verde-albăstrui pe care este imprimat cu cerneală albă „MIR 2 mg”.

Ezmekly este ambalat în flacoane de plastic, securizate cu închidere de siguranță pentru copii și sigiliu cu inducție din folie de aluminiu.

Ezmekly 1 mg capsule sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 de capsule.
Ezmekly 2 mg capsule sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 sau 84 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producător

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit o „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile mirdametinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la punctul 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați (sau copilul dumneavoastră să ia) acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră). Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ezmekly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți (sau copilul dumneavoastră să știe) înainte să luați (să ia) Ezmekly
3. Cum să luați Ezmekly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ezmekly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ezmekly și pentru ce se utilizează

Ezmekly conține substanța activă mirdametinib și este un inhibitor al protein kinazei activate de mitogen (MEK).

Ezmekly este utilizat pentru tratarea neurofibroamelor plexiforme la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o afecțiune genetică numită neurofibromatoză de tip 1 (NF1).

Persoanele cu NF1 au o mutație (schimbare) în gena care codifică pentru proteina neurofibromină. Acest lucru duce la o pierdere a acestei proteine, ceea ce permite tumorilor să crească de-a lungul nervilor corpului.

Ezmekly acționează prin blocarea anumitor proteine implicate în creșterea acestor celule tumorale, ceea ce se așteaptă să le micșoreze.

Pentru întrebări referitoare la modul cum acționează Ezmekly sau la motivele pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți (sau copilul dumneavoastră să știe) înainte să luați (să ia) Ezmekly

Nu luați Ezmekly

Dacă sunteți (sau copilul dumneavoastră este) alergic la mirdametinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Ezmekly sau dacă vi se întâmplă (sau copilului dumneavoastră) următoarele în timp ce luați (ia) Ezmekly. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza, să întrerupă tratamentul temporar sau permanent:

Probleme oculare:

Ezmekly poate provoca probleme la nivelul ochilor (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Medicul dumneavoastră vă va verifica vederea înainte și în timpul tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau orice alte modificări ale vederii în timpul tratamentului.

Probleme cu inima

Ezmekly poate reduce cantitatea de sânge pompată de inimă (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). În studiile clinice cu Ezmekly la doza recomandată, acest lucru nu a provocat niciun simptom, însă vă poate face să vă simțiți obosit. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți obosit. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează inima dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Ezmekly.

Erupții trecătoare pe piele

Erupțiile trecătoare pe piele sunt foarte frecvente cu Ezmekly și pot deveni, de asemenea, severe. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele, care poate fi umflată sau asemănătoare acneei (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Medicul dumneavoastră vă poate oferi îndrumări pentru abordarea terapeutică a erupției trecătoare pe piele, inclusiv tratament (de exemplu, cremă).

Sarcina

Ezmekly nu este recomandat în timpul sarcinii. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți (rămâne) gravidă în timp ce luați acest medicament. Consultați secțiunea „Sarcina, alăptarea și fertilitatea” de mai jos.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Nu administrați Ezmekly copiilor mai mici de 2 ani. Acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Ezmekly împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv preparate din plante medicinale, în timp ce luați Ezmekly.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Ezmekly nu este recomandat în timpul sarcinii. Acesta poate afecta copilul înainte de naștere.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să efectuați un test de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră nu trebuie să rămâneți (să rămână) gravidă în timp ce luați acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente (de control al nașterii). A se vedea mai jos „Contracepția - informații pentru femei și bărbați”. Dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți (rămâne) gravidă în timpul tratamentului, informați imediat medicul dumneavoastră.

Contracepția - informații pentru femei și bărbați

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați acest medicament și timp de 25 de săptămâni după ultima doză. Dacă sunteți un bărbat a cărui parteneră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă

eficientă în timp ce luați acest medicament și timp de 13 săptămâni după ultima doză. Nu se știe dacă Ezmekly reduce eficiența contraceptivelor hormonale. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră luați (ia) un contraceptiv hormonal, deoarece medicul vă poate recomanda utilizarea unei a doua forme de contracepție (de exemplu, prezervative).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ezmekly trece în laptele matern. Nu se poate exclude existența unui risc pentru copilul alăptat. Nu alăptați dacă luați Ezmekly și timp de o săptămână după ultima doză de Ezmekly.

Fertilitatea (capacitatea de a avea copii)

Ezmekly poate reduce fertilitatea la femei. Trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ezmekly poate provoca reacții adverse, inclusiv oboseală (senzație de epuizare sau slăbiciune) și vedere încețoșată (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”), care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau dacă aveți probleme cu vederea (cum ar fi vederea încețoșată).

Ezmekly conține sodiu

Fiecare comprimat dispersabil conține mai puțin de 23 mg de sodiu (principală componentă a sării de bucătărie/sării de masă), ceea ce înseamnă că este, în principiu, lipsită de sodiu.

3. Cum să luați Ezmekly

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult trebuie să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră (sau pentru copilul dumneavoastră) în funcție de înălțime și greutatea corporală. Doza maximă recomandată este de 8 mg pe zi (4 mg la fiecare 12 ore). Medicul vă va spune câte comprimate de Ezmekly să luați.

Cum să luați Fycompa

- Luați Ezmekly pe cale orală de două ori pe zi, la aproximativ 12 ore distanță. Trebuie să luați acest medicament în fiecare zi timp de 21 de zile și apoi să nu îl mai luați timp de 7 zile. Fiecare perioadă de 28 de zile reprezintă un ciclu de tratament.
- Luați Ezmekly cu sau fără alimente.
- Puteți continua să luați acest medicament în cicluri de tratament până când boala dumneavoastră se agravează sau reacțiile adverse devin inacceptabile. Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza, să întrerupă tratamentul temporar sau definitiv (vezi punctul 2 „Atenționări și precauții”).

Comprimatele dispersabile pot fi:

- 1) Înghiți întregi, cu apă potabilă. Nu rupeți comprimatele.

SAU

- 2) Dispersate în apă potabilă. Urmăți aceste instrucțiuni pentru dispersarea comprimatului:
 - a) Pentru prepararea și administrarea medicamentului se poate utiliza un pahar de dozare (și o seringă de 10 ml, dacă este necesar), furnizat de medicul sau farmacistul dumneavoastră.
 - b) Se dispersează numărul prescris de comprimate dispersabile într-o cantitate mică (aproximativ 5-10 ml) de apă potabilă în paharul de dozare.
 - c) Amestecați cu grijă, astfel încât să nu rămână cocloașe. Aveți grijă să nu vărsați nicio cantitate de medicament. Medicamentul va fi alb și tulbure.
 - d) Administrați medicamentul preparat pe cale orală. Alternativ, medicamentul poate fi aspirat din paharul de dozare într-o seringă și administrat.

- e) După înghițirea suspensiei, este posibil ca în paharul de dozare sau în seringă să mai existe medicament (reziduu) greu de văzut.
- f) Clătiți recipientul cu o cantitate suplimentară mică (aproximativ 5-10 ml) de apă potabilă și administrați.
- g) Pentru dispersarea comprimatelor dispersabile trebuie utilizată numai apă.

SAU

3) Administrat prin tub de alimentare

- a) Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a administra Ezmekly suspensie prin intermediul unui tub de alimentare. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul trebuie să vă arate cum să administrați Ezmekly suspensie prin intermediul unui tub de alimentare.
- b) Suspensia de Ezmekly poate fi administrată printr-un tub de alimentare nasogastric (NG) sau gastric (G) de dimensiune 8 French sau mai mare.
- c) Utilizați numai tuburi de alimentare fabricate din policlorură de vinil (PVC) sau poliuretan (PUR).
- d) Este posibil să aveți nevoie de un adaptor ENFIT pentru a conecta seringă la tubul de alimentare.
- e) Urmați pașii de mai sus pentru a dispersa comprimatul în mod corespunzător.
- f) După dispersarea comprimatului în 5-10 ml de apă, suspensia orală trebuie trasă din paharul de dozare într-o seringă.
- g) Împingeți încet suspensia în tubul de alimentare, ținând seringă în poziție orizontală.
- h) Utilizați încă 5-10 ml de apă pentru a clăti paharul și trageți apa de clătire în seringă și împingeți-o încet prin tubul de alimentare.
- i) Spălați tubul de alimentare în conformitate cu instrucțiunile producătorului imediat înainte și după administrarea suspensiei de Ezmekly.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) vă simțiți rău după ce ați luat Ezmekly

Dacă vă simțiți rău (vărsați) în orice moment după ce ați luat Ezmekly, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați mai mult Ezmekly decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Ezmekly decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați Ezmekly

Dacă uitați să luați o doză de Ezmekly, săriți peste doza uitată și apoi luați următoarea doză la ora normală. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați Ezmekly

Nu încetați să luați Ezmekly decât dacă vă spune medicul dumneavoastră, deoarece vă puteți agrava starea.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice reacții adverse. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Ezmekly până când simptomele dumneavoastră se ameliorează și/sau poate reduce doza pe care o primiți (vezi punctul 3 „Cum să luați”).

Reacții adverse grave

Probleme oculare (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Ezmekly poate provoca probleme la nivelul ochilor la adulți și copii. Unele dintre aceste probleme ale ochilor pot duce la un blocaj al venei care colectează sângele din ochi (ocluzia venei retinei sau detașarea diferitelor straturi ale ochiului (detașarea epitelului pigmentar al retinei). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau orice alte modificări ale vederii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate cere să încetați să luați acest medicament sau să vă trimită la un medic specialist, dacă prezentați simptome care includ:

- vedere încețoșată
- alte modificări ale vederii (cum ar fi reducerea vederii, puncte colorate în câmpul vizual)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Adulți

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- erupție tranzitorie pe piele cu o zonă plată decolorată sau umflături asemănătoare acneei (dermatită acneiformă)
- diaree
- creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, o enzimă care se găsește în principal în inimă, creier și mușchii scheletici
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- durere în mușchi sau oase
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie (epuizare)
- durere de stomac (abdominală)
- constipație
- erupții tranzitorii pe piele
- dureri de cap
- valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge
- umflarea mâinilor sau a picioarelor (edem periferic)
- o scădere a cantității de sânge pe care o pompează inima (scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng)
- piele uscată
- mâncărime
- căderea sau subțierea părului (alopecie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de neutrofile și leucocite din sânge (tipuri de celule albe din sânge care ajută la combaterea infecțiilor)
- răni în gură (stomatită)
- gură uscată
- infecție în jurul unghiilor (paronichie)
- erupții uscate trecătoare pe piele sau însoțite de mâncărime (eczeme)
- modificări ale culorii părului
- modificări ale texturii părului

Copii și adolescenți

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, o enzimă care se găsește în principal în inimă, creier și mușchii scheletici
- diaree

- erupție trecătoare pe piele cu o zonă plată decolorată sau umflături asemănătoare acneei (dermatită acneiformă)
- durere în mușchi sau oase
- durere de stomac (abdominală)
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- o scădere a cantității de sânge pe care o pompează inima (scăderea fracției de ejeție)
- dureri de cap
- erupții trecătoare pe piele
- infecție în jurul unghiilor (paronichie)
- scăderea numărului de neutrofile și leucocite din sânge (tipuri de celule albe din sânge care ajută la combaterea infecțiilor)
- răni în gură (stomatită)
- valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge
- piele uscată
- căderea sau subțierea părului (alopecie)
- erupții uscate trecătoare pe piele sau însoțite de mâncărime (eczeme)
- mâncărime
- modificări ale culorii părului
- senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie (epuizare)
- constipație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale texturii părului
- umflarea mâinilor sau a picioarelor (edem periferic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ezmekly

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. După dispersarea comprimatului (comprimatelor) în apă, suspensia este stabilă până la 6 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ezmekly

Substanța activă este mirdametinib.

Ezmekly 0,5 mg comprimate dispersabile

Fiecare comprimat dispersabil conține mirdametinib 0,5 mg

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile

Fiecare comprimat dispersabil conține mirdametinib 1 mg

Celelalte componente sunt:

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468) (vezi punctul 2 „Ezmekly conține sodiu”)

Sucraloză (E955)

Stearat de magneziu (E572)

Aromă de struguri:

Lichid de glucoză uscat

Aromă naturală

Amidon de porumb modificat (E1422)

Triacetină (E1518)

Cum arată Ezmekly și conținutul ambalajului

Ezmekly 0,5 mg comprimate dispersabile

Comprimate dispersabile rotunde, de culoare albă până la alb-deschis, de 6 mm, inscripționate cu „S” pe o față.

Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile

Comprimate dispersabile ovale, de culoare albă până la alb-deschis, de 6 mm × 9 mm, inscripționate cu „S” pe o față.

Ezmekly este ambalat în flacoane de plastic, securizate cu închidere de siguranță pentru copii și sigiliu cu inducție din folie de aluminiu. Flacoanele conțin spirală din vată de bumbac.

Comprimatele dispersabile de Ezmekly 0,5 mg sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 de comprimate dispersabile.

Comprimatele dispersabile de Ezmekly 1 mg sunt furnizate într-o cutie care conține un flacon de 42 sau 84 de comprimate dispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place,

Dublin 2, D02 P283

Irlanda

Tel: +49 800 428 3289

Producător

Mias Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House,

Strand Road, Portmarnock, D13 WC83,

Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit o „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.