▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezmekly 1 mg capsule rigide
Ezmekly 2 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ezmekly 1 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 1 mg di mirdametinib.

Ezmekly 2 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 2 mg di mirdametinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Ezmekly 1 mg capsule rigide

Capsula di misura 3 (circa 16 mm × 6 mm) composta da un corpo e un cappuccio di colore verde chiaro opaco, con 'MIR 1 mg' stampato con inchiostro bianco sul cappuccio.

Ezmekly 2 mg capsule rigide

Capsula di misura 1 (circa 19 mm × 7 mm) composta da un corpo di colore bianco opaco e un cappuccio di colore blu-verde opaco, con 'MIR 2 mg' stampato con inchiostro bianco sul cappuccio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ezmekly in monoterapia è indicato per il per il trattamento di neurofibromi plessiformi (PN, *plexiform neurofibromas*) sintomatici non operabili in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni, con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ezmekly deve essere iniziato da un medico con esperienza nella diagnosi e trattamento di pazienti con tumori correlati alla NF1.

Posologia

La dose raccomandata di Ezmekly è 2 mg/m^2 di superficie corporea (BSA), due volte al giorno (circa ogni 12 ore) per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose massima è 4 mg due volte al giorno (vedere Tabella 1).

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni e per i pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule intere, Ezmekly è anche disponibile nella formulazione in compressa dispersibile da 1 mg che può essere dispersa in acqua. La dose raccomandata per pazienti con BSA inferiore a 0,40 m^2 non è stata stabilita.

Tabella 1: Dose raccomandata in base alla superficie corporea

Superficie corporea (BSA)	**Dose raccomandata**
da 0,40 a 0,69 m^2	1 mg due volte al giorno
da 0,70 a 1,04 m^2	2 mg due volte al giorno
da 1,05 a 1,49 m^2	3 mg due volte al giorno
≥ 1,50 m^2	4 mg due volte al giorno

Durata del trattamento
Il trattamento con Ezmekly deve continuare fino alla progressione del PN o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

Dose saltata
Se viene saltata una dose di Ezmekly, non deve essere presa una dose aggiuntiva. Il paziente deve continuare con la dose successiva programmata.

Vomito
Se si verifica vomito dopo la somministrazione di Ezmekly, non deve essere presa una dose aggiuntiva. Il paziente deve continuare con la dose successiva programmata. Gestire gli eventi di vomito come clinicamente indicato, compreso l'utilizzo di antiemetici.

Aggiustamenti della dose
Può essere necessaria la sospensione e/o la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Ezmekly in base alla sicurezza e tollerabilità individuali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le riduzioni della dose raccomandata sono riportate nella Tabella 2. Interrompere definitivamente il trattamento in pazienti che non sono in grado di tollerare Ezmekly dopo una riduzione della dose.

Tabella 2: Riduzioni della dose raccomandata

Superficie corporea (BSA)	**Dose ridotta**	
	Mattino	**Sera**
da 0,40 a 0,69 m^2	1 mg una volta al giorno	
da 0,70 a 1,04 m^2	2 mg	1 mg
da 1,05 a 1,49 m^2	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m^2	3 mg	3 mg

La gestione dei pazienti in base alle reazioni avverse associate a questo medicinale è descritta nella Tabella 3.

Tabella 3: Modifiche della dose raccomandata a causa di reazioni avverse

Severità della reazione avversa[a]	**Modifica della dose raccomandata di Ezmekly**
Tossicità oculare (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Grado ≤ 2	Continuare il trattamento. Prendere in considerazione di eseguire esami oftalmologici ogni 2-4 settimane fino al miglioramento.
Grado ≥ 3	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Se il recupero si verifica entro ≤ 14 giorni, riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2). Se il recupero si verifica in un tempo superiore a 14 giorni, prendere in considerazione l'interruzione.
Distacco dell'epitelio pigmentato della retina (RPED, *retinal pigment epithelial detachment*) asintomatico	Continuare il trattamento. Deve essere eseguita una valutazione oftalmologica ogni 3 settimane fino alla risoluzione.
RPED sintomatico	Sospendere il trattamento fino alla risoluzione. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Occlusione della vena retinica (RVO*, retinal vein occlusion*)	Interrompere definitivamente il trattamento.
Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Riduzione asintomatica assoluta della LVEF inferiore al 20% dal basale e maggiore del limite inferiore della norma	Continuare il trattamento.
Riduzione asintomatica assoluta della LVEF del 10% o maggiore dal basale e inferiore del limite inferiore della norma.	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Per qualsiasi riduzione assoluta della LVEF pari o superiore al 20% dal basale.	Interrompere definitivamente il trattamento.
Tossicità cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 1 o 2	Continuare il trattamento.
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 2 o 3 non tollerabile	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	
Intollerabili di Grado 2 o 3	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Grado 4	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2). Prendere in considerazione l'interruzione.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versione 5.0

Popolazioni speciali

Anziani
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni. I dati clinici nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata sulla base di una analisi farmacocinetica di popolazione. Ezmekly non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min) o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), pertanto non possono essere fatte raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > ULN a 1,5 x ULN o bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN), sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Ezmekly non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa, pertanto non può essere fatta una raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ezmekly nei bambini con età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ezmekly è per uso orale.

Le capsule possono essere prese con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule di Ezmekly devono essere deglutite intere con acqua. Le capsule non devono essere masticate, rotte o aperte, per assicurare la somministrazione della dose intera.

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni e per i pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule intere, Ezmekly è anche disponibile nella formulazione in compressa dispersibile da 1 mg che può essere dispersa in acqua. Consultare l'RCP di Ezmekly compresse dispersibili per il modo di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità oculare

I pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi nuovo disturbo visivo. RVO (occlusione della vena retinica) e RPED (distacco dell'epitelio pigmentato della retina) sono stati comunemente segnalati in pazienti adulti che hanno ricevuto Ezmekly in studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Nei bambini, negli adolescenti e negli adulti è necessaria una valutazione oftalmologica completa prima dell'inizio del trattamento, a intervalli regolari durante il trattamento e in qualsiasi momento il paziente segnali cambiamenti della visione nuovi o in peggioramento, quali visione offuscata. In caso di reazioni avverse oculari, il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso e successivamente deve essere ridotta la dose o interrotto definitivamente in base alla severità della reazione avversa. Se viene diagnosticata la RVO, il trattamento con mirdametinib deve essere interrotto definitivamente. Se viene diagnosticato l'RPED sintomatico, il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso fino alla risoluzione e, quando il trattamento viene ripreso, la dose deve essere ridotta. Nei pazienti con diagnosi di RPED senza ridotta acuità visiva, il trattamento può essere continuato, ma deve essere eseguita una valutazione oftalmologica ogni 3 settimane fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)

Nello studio ReNeu si è verificata una riduzione asintomatica della LVEF ≥ 10% dal basale nel 16% dei pazienti adulti e nel 27% dei pazienti pediatrici. Tutti i casi di riduzione della LVEF nei pazienti adulti o pediatrici negli studi clinici erano asintomatici (vedere paragrafo 4.8).

Non sono stati studiati i pazienti con anamnesi di LVEF compromessa o una frazione di eiezione al basale che è inferiore al limite inferiore della norma (LLN) stabilito dalla struttura sanitaria. La LVEF deve essere valutata mediante ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento per stabilire i valori basali, ogni 3 mesi durante il primo anno, e successivamente quando clinicamente indicato. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono avere una frazione di eiezione superiore all'LLN stabilito dalla struttura sanitaria.

La riduzione della LVEF può essere gestita mediante la sospensione del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità cutanea

Nello studio ReNeu sono state segnalate reazioni avverse cutanee, compresa eruzione cutanea (dermatite acneiforme ed eruzioni non acneiformi), cute secca, prurito, eczema e cambiamento dei capelli (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono contattare il medico o infermiere se manifestano qualsiasi reazione cutanea. Ai primi segni di tossicità cutanea, devono essere iniziate le cure di supporto, ad es. uso di creme emollienti. Il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso, deve essere ridotta la dose o interrotto definitivamente in base alla severità della reazione avversa (vedere paragrafo 4.2).

Rischio di cancerogenicità
Non può essere escluso un potenziale rischio di cancerogenicità nell'uomo nell'intervallo di esposizione clinica (vedere paragrafo 5.3).

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Mirdametinib non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Sia i pazienti di sesso maschile che femminile (in età fertile) devono essere informati della necessità di usare misure contraccettive efficaci.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di mirdametinib

Studi *in vitro* hanno mostrato che mirdametinib è metabolizzato dagli enzimi del gruppo uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) e dall'enzima cabossilesterasi (CES). Non è stato effettuato alcuno studio clinico per valutare l'effetto di un forte induttore e inibitore di questi enzimi. Pertanto deve essere esercitata cautela quando mirdametinib viene usato contemporaneamente a medicinali noti per indurre o inibire tali enzimi: probenecid, diclofenac (inibitori delle UGT), rifampicina (induttore della UGT) (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di mirdametinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Contraccettivi ormonali
L'effetto di mirdametinib sull'esposizione dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica non è stato valutato. Pertanto, alle donne che usano contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico deve essere raccomandato l'utilizzo di un metodo a barriera aggiuntivo (vedere paragrafo 4.6).

Effetti degli agenti che riducono l'acidità gastrica su mirdametinib

Non si prevede che l'associazione di mirdametinib con inibitori della pompa protonica, antiacidi, o antagonisti del recettore H_2 sia significativa dal punto di vista clinico poiché mirdametinib non presenta dissoluzione dipendente dal pH. Ezmekly può essere usato senza restrizioni insieme ad agenti che modificano il pH gastrico (cioè antagonisti del recettore H_2 e inibitori della pompa protonica)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono essere avvertite che Ezmekly può causare danno fetale e che devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Ezmekly. Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza sulle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento. Sia i pazienti di sesso femminile che maschile (in età fertile) devono essere avvertiti della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e, rispettivamente, per 6 mesi e 3 mesi dopo l'ultima dose. L'effetto di mirdametinib sull'esposizione dei contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico non è stato valutato, pertanto alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico deve essere raccomandato di aggiungere un metodo a barriera.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mirdametinib in donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Ezmekly non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se un paziente di sesso femminile, o una partner di un paziente di sesso maschile che riceve Ezmekly inizia una gravidanza, deve essere messa al corrente del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se mirdametinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i lattanti, pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ezmekly e non deve essere ripreso per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati negli studi sugli animali, Ezmekly può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne in età fertile. La reversibilità degli effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili negli animali non è nota (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati sugli effetti di mirdametinib sulla fertilità negli esseri umani. Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ezmekly può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con mirdametinib sono state segnalate stanchezza e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare attenzione nel guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel gruppo di pazienti adulti con NF1, le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state dermatite acneiforme (83%), diarrea (55%), nausea (55%), creatina fosfochinasi ematica aumentata (47%), dolore muscoloscheletrico (41%), vomito (37%) e stanchezza (36%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione in >1 paziente adulto sono state dermatite acneiforme, diarrea, nausea, eruzione cutanea e vomito. Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi: dolore addominale (3%), dolore muscoloscheletrico (1,3%) e occlusione della vena retinica (1,3%).

Nel gruppo di pazienti pediatrici con NF1, le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado erano creatina fosfochinasi ematica aumentata (59%), diarrea (53%), dermatite acneiforme (43%), dolore muscoloscheletrico (41%), dolore addominale (40%), vomito (40%) e cefalea (36%). È stata segnalata la seguente reazione avversa grave: dolore muscoloscheletrico (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di mirdametinib è stato determinato in seguito a valutazione di una popolazione di sicurezza raggruppata comprendente 75 pazienti adulti e 58 pazienti pediatrici che avevano ricevuto una dose di 2 mg/m^2 due volte al giorno per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo gruppo di pazienti comprendeva 114 pazienti (58 adulti e 56 pediatrici) nello studio ReNeu (gruppo di dati pivotale) e 19 pazienti (17 adulti e 2 pediatrici) nello studio NF-106.

Nel gruppo dei pazienti adulti (N = 75), la durata mediana totale del trattamento con mirdametinib è stata 18,7 mesi (intervallo: da 0,4 a 45,6 mesi).

Nel gruppo dei pazienti pediatrici (N = 58, compresi 32 pazienti di età compresa tra ≥ 2 e 11 anni), la durata mediana totale del trattamento con mirdametinib è stata 21,9 mesi (intervallo: da 1,6 a 40,1 mesi).

La Tabella 4 presenta le reazioni avverse identificate nella popolazione di sicurezza.

Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti in ordine decrescente di frequenza e poi di gravità. Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Termine MedDRA**	**Gruppo pazienti adulti (N=75)**		**Gruppo pazienti pediatrici (N=58)**	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**	**Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)**	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**
Infezioni ed infestazioni	Paronichia	Comune (3%)	-	Molto comune (33%)	-
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (16%)	Comune (1%)	Molto comune (36%)	Comune (2%)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Termine MedDRA**	**Gruppo pazienti adulti (N=75)**		**Gruppo pazienti pediatrici (N=58)**	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**	**Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)**	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune (9%)	-	Comune (7%)	-
	Occlusione della vena retinica	Comune (3%)	Comune (1%)	-	-
	RPED (distacco dell'epitelio pigmentato della retina)	Comune (1%)	-	-	-
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (55%)	-	Molto comune (53%)	Comune (5%)
	Nausea	Molto comune (55%)	-	Molto comune (29%)	-
	Vomito	Molto comune (37%)	-	Molto comune (40%)	-
	Dolori addominali[a]	Molto comune (20%)	Comune (4%)	Molto comune (40%)	Comune (3%)
	Stipsi	Molto comune (19%)	-	Molto comune (10%)	-
	Bocca secca	Comune (7%)	-	-	-
	Stomatite[b]	Comune (5%)	-	Molto comune (19%)	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite acneiforme	Molto comune (83%)	Comune (7%)	Molto comune (43%)	Comune (2%)
	Eruzione cutanea[c]	Molto comune (17%)	Comune (1%)	Molto comune (33%)	Comune (2%)
	Cute secca	Molto comune (13%)	-	Molto comune (17%)	-
	Alopecia	Molto comune (12%)	-	Molto comune (14%)	-
	Prurito	Molto comune (13%)	-	Molto comune (12%)	-
	Eczema	Comune (3%)	-	Molto comune (14%)	-

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Termine MedDRA	Gruppo pazienti adulti (N=75)		Gruppo pazienti pediatrici (N=58)	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore	Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore
	Cambiamento del colore dei capelli	Comune (1%)	-	Molto comune (12%)	-
	Consistenza anormale dei peli e dei capelli	Comune (1%)	-	Comune (5%)	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico	Molto comune (41%)	Comune (7%)	Molto comune (41%)	Comune (2%)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (36%)	Comune (1%)	Molto comune (12%)	-
	Edema periferico[e]	Molto comune (12%)	-	Comune (5%)	-
Esami diagnostici	Creatin fosfochinasi ematica aumentata	Molto comune (47%)	Comune (3%)	Molto comune (59%)	Comune (5%)
	Aumento della AST	Molto comune (16%)	-	Comune (9%)	-
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune (14%)	-	Molto comune (24%)	-
	Frazione di eiezione ridotta	Molto comune (12%)	-	Molto comune (26%)	Comune (2%)
	Conta dei neutrofili diminuita	Comune (8%)	Comune (1%)	Molto comune (30%)	Molto comune (11%)
	Conta dei leucociti diminuita	Comune (7%)	-	Molto comune (39%)	-
	ALT aumentata	Comune (7%)	-	Molto comune (21%)	-

[a] Dolore addominale comprende dolore addominale e dolore addominale superiore.
[b] Stomatite comprende stomatite, ulcerazione della bocca, ulcera aftosa.
[c] Eruzione cutanea comprende eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, esantema pustoloso, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione esfoliativa, papula, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa.
[d] Dolore muscoloscheletrico comprende, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, artralgia, dolore osseo.
[e] Edema periferico comprende edema periferico, tumefazione periferica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità oculare
Nello studio ReNeu, è stata osservata occlusione della vena retinica (RVO) nel 3% dei pazienti adulti, compresa RVO di Grado 3 nell'1,7% dei pazienti che ha portato a interruzione definitiva. Il distacco dell'epitelio pigmentato della retina (RPED) asintomatico di Grado 1 si è verificato nell'1,7% dei pazienti ed è stato gestito senza modificare la dose. Nel 12% dei pazienti adulti è stata segnalata visione offuscata. Il tempo mediano alla prima occorrenza di tossicità oculare negli adulti è stato 147 giorni. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 267 giorni. In questi adulti, il 38% dei pazienti ha segnalato la risoluzione della tossicità oculare mentre il 25% ha segnalato la risoluzioni degli eventi con postumi.

Nel 7% dei pazienti pediatrici è stata segnalata visione offuscata. Il tempo mediano alla prima occorrenza di visione offuscata nei pazienti pediatrici è stato 161 giorni. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 29 giorni. Tutti i pazienti pediatrici hanno segnalato la risoluzione degli eventi di visione offuscata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)
Nello studio ReNeu, la riduzione asintomatica della LVEF è stata segnalata nel 16% dei pazienti adulti. Tra questi, solo uno ha riportato LVEF < 50%, che ha portato all'interruzione del trattamento seguita dal ritorno ai valori normali. Dei rimanenti pazienti adulti con riduzione della LVEF, cinque hanno sospeso la dose e un paziente ha ridotto la dose. Il tempo mediano alla prima occorrenza di riduzione della LVEF negli adulti è stato 70 giorni. La riduzione della LVEF si è risolta nell'89% dei pazienti adulti.

Nello studio ReNeu, la riduzione asintomatica della LVEF è stata segnalata nel 27% dei pazienti pediatrici. Di questi pazienti, uno ha riportato LVEF < 50%, che è tornato ai valori normali senza modificare la dose. Un paziente ha riportato una riduzione della LVEF di Grado 3 che si è risolta senza modificare la dose, e un altro paziente che ha riportato una riduzione della LVEF di Grado 2 ha sospeso la dose. Gli eventi di riduzione della LVEF nei rimanenti 12 pazienti erano di Grado 2 e non è stata intrapresa alcuna azione relativa al trattamento in studio in risposta ad alcuno di tali eventi. Il tempo mediano alla prima occorrenza di riduzione della LVEF nei pazienti pediatrici è stato 132 giorni. La riduzione della LVEF si è risolta nel 67% dei pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tossicità cutanea
Nello studio ReNeu, la dermatite acneiforme e le eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate nel 90% dei pazienti adulti. La dermatite acneiforme di Grado 3 e altre eruzioni cutanee si sono verificate rispettivamente nel 9% e nell'1,7% dei pazienti adulti. Le eruzioni cutanee hanno portato all'interruzione del trattamento nel 10% dei pazienti adulti e a riduzioni della dose nel 10% dei pazienti adulti. Il tempo mediano alla prima insorgenza di eruzioni cutanee è stato 9 giorni nei pazienti adulti. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 115 giorni. Di questi pazienti adulti, 33 (64%) hanno riportato risoluzione delle eruzioni cutanee, 3 (6%) hanno riportato risoluzione con postumi, e 8 (15%) hanno riportato che le eruzioni cutanee si stavano risolvendo.

Nello studio ReNeu, la dermatite acneiforme e le eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate nel 70% dei pazienti pediatrici. La dermatite acneiforme di Grado 3 e altre eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate rispettivamente nell'1,8% e nell'1,8% dei pazienti. Le eruzioni cutanee hanno portato all'interruzione del trattamento nel 4% dei pazienti pediatrici, e a riduzioni della dose nel 4% dei pazienti pediatrici. La dermatite acneiforme si è verificata con una frequenza maggiore nei pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni, mentre altre eruzioni cutanee si sono verificate con frequenza maggiore in pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni. Il tempo mediano alla prima insorgenza delle eruzioni cutanee nei pazienti pediatrici è stato 15 giorni. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 155 giorni. Di questi pazienti pediatrici, 27 (69%) hanno riportato risoluzione delle eruzioni cutanee e 3 (8%) hanno riportato che le eruzioni cutanee si stavano risolvendo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dolore muscoloscheletrico
Nello studio ReNeu, il dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, artralgia, dolore osseo) è stato segnalato nel 41% dei pazienti adulti e nel 41% di quelli pediatrici. I medicinali concomitanti usati per il trattamento del dolore muscoloscheletrico comprendevano medicinali antinfiammatori non steroidei, analgesici non oppioidi e glucocorticoidi. Trattare il dolore muscoloscheletrico come indicato clinicamente.

AST e ALT aumentate
Nello studio ReNeu, le variazioni di laboratorio dell'aumento di ALT sono state osservate nel 9% dei pazienti adulti e nel 21% dei pazienti pediatrici. Le variazioni di laboratorio dell'aumento di AST sono state osservate nel 18% dei pazienti adulti e nel 9% dei pazienti pediatrici. Tutti gli eventi erano di severità da lieve a moderata senza alcuna segnalazione di eventi di Grado 3. Gli aumenti di ALT e AST non hanno portato ad alcuna interruzione, riduzione della dose o sospensione. Monitorare e gestire gli aumenti di ALT e AST come indicato clinicamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcun trattamento specifico per il sovradosaggio. Se si verifica sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per i segni e sintomi di reazioni avverse e trattati con cure di supporto con monitoraggio appropriato quando necessario. La dialisi non è efficace nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; inibitori della protein chinasi attivata da mitogeni (MEK), codice ATC: L01EE05

Meccanismo d'azione

Mirdametinib è un inibitore selettivo, non competitivo delle protein chinasi attivate da mitogeni 1 e 2 (MEK1/2). Mirdametinib blocca l'attività di MEK e la via di segnalazione RAS (sarcoma di ratto)-RAF (fibrosarcoma a rapido accrescimento)-MEK. Pertanto l'inibizione di MEK blocca la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali in cui è attivata la via di segnalazione RAF-MEK-ERK (chinasi regolata da segnali extracellulari).

Efficacia clinica

L'efficacia di mirdametinib è stata valutata in 114 pazienti nello studio ReNeu, uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, di Fase 2, in pazienti di età ≥ 2 anni con NF1-PN sintomatico non operabile che causa significativa morbilità. Un PN non operabile era definito come un PN che non può essere rimosso chirurgicamente in modo completo senza il rischio di importante morbilità a causa di: incapsulamento o stretta prossimità a strutture vitali, invasività o alta vascolarizzazione del PN. I pazienti hanno ricevuto Ezmekly 2 mg/m^2 per via orale due volte al giorno per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Un totale di 58 pazienti adulti ha ricevuto Ezmekly. L'età mediana era 34,5 anni (intervallo 18-69 anni); l'85% era caucasico, il 64% era di sesso femminile e il 3,4% aveva più di 65 anni. Circa la metà dei pazienti (53%) presentava un PN in progressione all'ingresso nello studio, il 48% aveva il tumore nella testa e nel collo e il 69% era stato sottoposto a un precedente intervento chirurgico. Tutti i pazienti presentavano morbilità significative. Le morbilità segnalate più comunemente erano dolore (90%), disfigurazione o deformità importante (52%) e disfunzione motoria (40%).

Un totale di 56 pazienti pediatrici ha ricevuto Ezmekly; il 57% aveva un'età compresa tra 2 e 11 anni e il 43% tra 12 e 17 anni. L'età mediana era 10,0 anni (intervallo 2-17 anni); il 66% era caucasico e il 54% era di sesso femminile. Metà dei partecipanti (50%) aveva il tumore nella testa e nel collo, la maggior parte dei partecipanti presentava PN in progressione all'ingresso nello studio (63%) e il 36% era stato sottoposto a un precedente intervento chirurgico. La maggior parte dei pazienti (96%) aveva morbilità significative. Le morbilità segnalate più comunemente erano dolore (70%), disfigurazione o deformità importante (50%) e disfunzione motoria (27%).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR, *objective response rate*) confermato, definito come percentuale di pazienti con risposta completa (scomparsa del PN bersaglio) o risposta parziale confermata (riduzione ≥ 20% del volume di PN confermata in valutazioni tumorali consecutive circa ogni quattro cicli entro 2-6 mesi durante la fase di trattamento di 24 cicli). Lo stato di risposta tumorale è stato valutato mediante una revisione centrale indipendente in cieco (BICR, *blinded independent central review*) eseguita all'incirca ogni quattro cicli usando l'analisi con risonanza magnetica (RM) volumetrica. Il tasso di risposta obiettiva è stato valutato mediante i criteri REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis) con due valutazioni consecutive di risposta parziale o completa mediante una BICR entro 2-6 mesi nella fase di trattamento di 24 cicli.

Un obiettivo secondario di efficacia era quello di determinare la durata della risposta per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva confermata.

I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 5. Il tempo mediano all'inizio della risposta è stato 7,8 mesi (intervallo: da 4,0 mesi a 19,0 mesi) per la coorte di pazienti adulti e 7,9 mesi (intervallo: da 4,1 mesi a 18,8 mesi) per la coorte di pazienti pediatrici. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta per nessuna delle due coorti.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio ReNeu

	Adulti (N=58)	**Pazienti pediatrici (N=56)**
Tasso di risposta obiettiva confermato in base a REiNS mediante BICR[a, b] n (%)	24 (41%)	29 (52%)
IC[c] 95%	(29, 55)	(38, 65)
Risposta completa confermata, n (%)	0	0
Risposta parziale confermata, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Durata della risposta		
DoR≥12 mesi[d]	21 (88%)	26 (90%)
DoR≥24 mesi[d]	12 (50%)	14 (48%)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; BICR = revisione centrale indipendente in cieco; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = durata della risposta

[a] La risposta obiettiva confermata era definita come due valutazioni consecutive di risposta parziale o di risposta completa valutata mediante una BICR entro 2-6 mesi durante la fase di trattamento di 24 cicli.

[b] I pazienti che non avevano una valutazione RM post-basale o con nessuna risposta obiettiva confermata sono stati considerati come non rispondenti.

[c] Ottenuto usando l'approccio Clopper-Pearson.

[d] La durata della risposta (data di cut-off, giugno 2024) è stata valutata usando l'approccio di Kaplan-Meier.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di mirdametinib è stata studiata in soggetti sani, in pazienti con NF1-PN e in pazienti con cancro avanzato.

Assorbimento

In seguito a dosi orali multiple di 2 mg/m^2 due volte al giorno, la media geometrica [coefficiente di variazione (CV) geometrico %] di C_{max} e AUC_{last} in partecipanti adulti con NF1-PN era rispettivamente 188 (52%) ng/mL e 431 (43%) ng × h/mL. Dopo somministrazione orale, mirdametinib ha prodotto concentrazioni plasmatiche di picco allo stadio stazionario (T_{max}) circa un'ora dopo la somministrazione.

Effetti del cibo
In soggetti sani adulti alla dose singola di 20 mg, la somministrazione contemporanea di mirdametinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e altamente calorico, ha portato alla riduzione del 43% della C_{max}, mentre l'area sotto la curva (AUC) concentrazione-tempo non era modificata in modo significativo (AUC_{inf} ridotta del 7%). Il tempo per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) è stato ritardato di circa 3 ore. L'effetto sulla C_{max} non è considerato clinicamente rilevante a causa dell'assenza di effetto sull'esposizione complessiva.

Distribuzione

In seguito a una singola dose orale di 4 mg di [^{14}C]mirdametinib in soggetti sani, il volume apparente medio di distribuzione di mirdametinib era 255 L. Il legame alle proteine plasmatiche umane è >99%. Mirdametinib è principalmente legato all'albumina sierica umana (>99%). Il legame alla α1-glicoproteina acida (AAG) variava da 17,2% a 54,3%. Il rapporto sangue/plasma per mirdametinib è 0,61.

Biotrasformazione

Mirdametinib è altamente metabolizzato mediante glucuronidazione, idrolisi e ossidazione tramite gli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) e carbossil esterasi (CES), formando rispettivamente M22 (un metabolita secondario O-glucuronide) e M15 (un metabolita acido carbossilico). Meno del 10% è escreto non modificato.

Interazioni

Effetto di mirdametinib sugli enzimi CYP450
In vitro, mirdametinib, M15 e M22 non sono inibitori di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Mirdametinib e M22 non inibiscono CYP2C8 o CYP2C9. M15 è un inibitore di CYP2C8 e CYP2C9 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso. *In vitro*, mirdametinib non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. Mirdametinib è un induttore di CYP3A4 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'induzione di CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso.

Effetto di mirdametinib sulla UDP glucuronosiltransferasi (UGT)
In vitro, mirdametinib non è un inibitore delle isoforme UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B15 a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, M15 non era un inibitore delle isoforme UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 o UGT2B17. M15 è un inibitore di UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso.

Effetto di mirdametinib sui trasportatori di farmaci
In vitro, mirdametinib e M15 non inibiscono i trasportatori proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP), glicoproteina P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

In vitro, M22 non inibisce i trasportatori P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K. Sulla base di studi *in vitro*, M22 inibisce BCRP, OATP1B1 e OATP2B1, tuttavia la rilevanza clinica di questi effetti non possono essere stabiliti a causa di dubbi riguardanti le concentrazioni plasmatiche massime di M22 e del suo legame con le proteine.

Sulla base degli studi *in vitro*, mirdametinib è un substrato per i trasportatori BCRP e P-gp e M15 è un substrato per BCRP, ma è improbabile che siano clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Nei soggetti adulti sani, in seguito a una dose singola da 4 mg di mirdametinib radiomarcato, il 68% della dose è stata recuperata nelle urine (0,7% non modificata) mentre il 27% è stata recuperata nelle feci (8,7% non modificata nelle urine e nelle feci). L'emivita terminale media è 28 ore. La clearance sistemica apparente (CL/F) è 6,34 L/h.

Linearità

Le esposizioni di amirdametinib misurate mediante C_{max} e AUC_{tau}, generalmente aumentavano in modo proporzionale alla dose da 1 mg QD/BID a 30 mg BID. Dalle analisi della farmacocinetica di popolazione è stata verificata una relazione lineare tra la dose e l'esposizione, nell'intervallo di dose tra 1 mg e 20 mg di mirdametinib BID. Il rapporto medio di accumulazione variava da 1,1 a 1,9 tra i livelli di dose da 1 a 30 mg.

Le concentrazioni allo stato stazionario in pazienti con NF1-PN vengono raggiunte in media circa 6 giorni dopo la somministrazione ripetuta.

Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età (2-86 anni), il sesso, l'etnia (72% bianca, 11% nera o afro-americana, e 12% asiatica) non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di mirdametinib.

Compromissione renale
Non sono stati effettuati studi formali di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

Agli studi clinici con mirdametinib hanno partecipato pazienti con clearance della creatinina indicativa di compromissione renale lieve o moderata. L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che la compromissione renale lieve o moderata (stimata dalla clearance della creatinina) non ha un impatto sull'esposizione a mirdametinib.

Compromissione epatica
Non sono stati effettuati studi formali di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica. Le analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve, non indicano effetti significativi sull'esposizione.

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico nei bambini è simile a quello degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza.

Genotossicità/cancerogenicità

Mirdametinib non era genotossico in un test di retromutazione batterica (Ames) o in un test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei linfociti umani, ma il risultato non era chiaro nello studio *in vivo* sul micronucleo e sullo studio *in vivo* di aberrazioni cromosomiche nei ratti. Non poteva essere escluso un rischio di genotossicità nell'uomo nell'intervallo di esposizione clinica.

Mirdametinib non era cancerogenico nei topi transgenici alla dose di 5 mg/kg/giorno (3 volte l'esposizione umana). Poiché non può essere escluso un rischio di genotossicità nell'uomo alle esposizioni cliniche e poiché lo studio di 2 anni sulla cancerogenicità nel ratto è stato eseguito ad esposizioni al di sotto dell'esposizione clinica, non può essere escluso un rischio di cancerogenicità.

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute orali condotti per un massimo di 3 mesi nei ratti e nei cani, le tossicità primarie dovute all'inibizione di MEK erano nella cute e nel tratto GI a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo. Nello studio con mirdametinib di 3 mesi nel ratto, a dosi equivalenti all'incirca all'esposizione nell'uomo, i ratti hanno mostrato displasia della placca di crescita epifisaria del femore, ipocellularità metafisaria del midollo osseo delle ossa lunghe, e ispessimento metafisario delle trabecole ossee delle ossa lunghe. I ratti maschi erano più sensibili a questi effetti. Questi effetti sull'osso non si osservavano in altre specie (cani, scimmie o topi). La reversibilità della displasia nella placca di crescita epifisaria non è stata valutata. Nei ratti, sono stati osservati mineralizzazione sistemica ed effetti a livello oculare (opacità della cornea e atrofia o assottigliamento dell'epitelio della cornea) negli studi di tossicità a dosi ripetute a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo. Sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici (ratti) e necrosi epatocellulare (ratti, topi e cani) ad esposizioni simili all'esposizione clinica. In uno studio di 2 settimane sulle scimmie cynomolgus, è stata osservata tossicità della cistifellea ad esposizioni > 2,5 volte l'esposizione nell'uomo.

Nello studio di 3 mesi sono stati osservati effetti sul SNC nei cani ad esposizioni circa 1,5 volte l'esposizione nell'uomo; questi effetti nei cani, compreso compromissione dell'equilibrio e tremori, erano reversibili e non correlati a livello microscopico.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto, mirdametinib a una dose fino a 1,0 mg/kg/giorno (equivalente circa all'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base alla AUC) non ha influenzato la capacità di accoppiamento o la fertilità in entrambi i sessi. In uno studio di 3 mesi di tossicologia a dosi ripetute nei ratti, mirdametinib ha causato una riduzione del peso delle ovaie e un aumento delle cisti follicolari associato a una riduzione nel numero di corpi lutei a dosi ≥ 0,3 mg/kg/giorno (0,5 volte l'esposizione nell'uomo), nonché ipocellularità testicolare e riduzione del peso dell'epididimo alla dose di 1 mg/kg/giorno (2,1 volte l'esposizione nell'uomo).

In studi preliminari di tossicità dello sviluppo embriofetale in femmine di ratto e coniglio gravide, la dose orale di mirdametinib ha indotto perdita post impianto (riassorbimenti precoci e tardivi) e riduzione del peso corporeo dei feti ad esposizioni inferiori alle esposizioni nell'uomo alla dose raccomandata. Nello studio preliminare nel ratto, un solo feto aveva malformazioni agli arti a dosi 3,6 volte superiori alla dose raccomandata nell'uomo. Non sono stati condotti studi definitivi sullo sviluppo embriofetale e sviluppo pre- e post-natale con mirdametinib.

Fototossicità

Mirdametinib non aveva un comportamento chiaro in un test *in vitro* di fototossicità nel fibroblasto di topo a concentrazioni significativamente più alte delle esposizioni cliniche e non era trattenuto nella pelle e negli occhi dei ratti, indicando che vi è un basso rischio di fototossicità in pazienti che assumono mirdametinib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina (E460)
Croscamellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E572)

Guscio della capsula

Gelatina (E441)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Blu brillante (E133)

Inchiostro di stampa

Idrossido di potassio (E525)
Propilene glicole (E1520)
Acqua purificata
Gommalacca (E904)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30ºC.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con un tappo a prova di bambino e una sigillatura ad induzione in foglio di alluminio.

Le capsule rigide da 1 mg sono fornite in una scatola contenente un flacone con 42 capsule.
Le capsule rigide da 2 mg sono fornite in una scatola contenente un flacone con 42 o 84 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Ezmekly 1 mg – Capsula rigida
Classe H - RNRL
42 capsule - Prezzo al pubblico vigente 7.799,16 €

Ezmekly 2 mg – Capsula rigida
Classe H - RNRL
42 capsule - Prezzo al pubblico vigente 15.598,32 €
84 capsule - Prezzo al pubblico vigente 31.196,63 €

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezmekly 1 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 1 mg di mirdametinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compresse dispersibili, ovali di colore bianco-biancastro (circa 6 mm x 9 mm) con impresso 'S' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ezmekly in monoterapia è indicato per il per il trattamento di neurofibromi plessiformi sintomatici (PN, *plexiform neurofibromas*) non operabili in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni, con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ezmekly deve essere iniziato da un medico con esperienza nella diagnosi e trattamento di pazienti con tumori correlati alla NF1.

Posologia

La dose raccomandata di Ezmekly è 2 mg/m^2 di superficie corporea (BSA), due volte al giorno (circa ogni 12 ore) per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose massima è 4 mg due volte al giorno (vedere Tabella 1).

Ezmekly è anche disponibile nella formulazione in capsula rigida. Si raccomanda di utilizzare le compresse dispersibili in pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni e negli adulti che non sono in grado di deglutire le capsule intere. La dose raccomandata per pazienti con BSA inferiore a 0,40 m^2 non è stata stabilita.

Tabella 1: Dose raccomandata in base alla superficie corporea

Superficie corporea (BSA)	**Dose raccomandata**
da 0,4 a 0,69 m^2	1 mg due volte al giorno
da 0,70 a 1,04 m^2	2 mg due volte al giorno
da 1,05 a 1,49 m^2	3 mg due volte al giorno

≥ 1,50 m^2	4 mg due volte al giorno

Durata del trattamento
Il trattamento con Ezmekly deve continuare fino alla progressione del PN o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

Dose saltata
Se viene saltata una dose di Ezmekly, non deve essere presa una dose aggiuntiva. Il paziente deve continuare con la dose successiva programmata.

Vomito
Se si verifica vomito dopo la somministrazione di Ezmekly, non deve essere presa una dose aggiuntiva. Il paziente deve continuare con la dose successiva programmata. Gestire gli eventi di vomito come clinicamente indicato, compreso l'utilizzo di antiemetici.

Aggiustamenti della dose
Può essere necessaria la sospensione e/o la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Ezmekly in base alla sicurezza e tollerabilità individuali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le riduzioni della dose raccomandata sono riportate nella Tabella 2. Interrompere definitivamente il trattamento in pazienti che non sono in grado di tollerare Ezmekly dopo una riduzione della dose.

Tabella 2: Riduzioni della dose raccomandata

Superficie corporea (BSA)	**Dose ridotta**	
	Mattino	**Sera**
da 0,40 a 0,69 m^2	1 mg una volta al giorno	
da 0,70 a 1,04 m^2	2 mg	1 mg
da 1,05 a 1,49 m^2	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m^2	3 mg	3 mg

La gestione dei pazienti in base alle reazioni avverse associate a questo medicinale è descritta nella Tabella 3.

Tabella 3: Modifiche della dose raccomandata a causa di reazioni avverse

Severità della reazione avversa[a]	**Modifica della dose raccomandata di Ezmekly**
Tossicità oculare (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Grado ≤ 2	Continuare il trattamento. Prendere in considerazione di eseguire esami oftalmologici ogni 2-4 settimane fino al miglioramento.
Grado ≥ 3	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Se il recupero si verifica entro ≤ 14 giorni, riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2). Se il recupero si verifica in un tempo superiore a > 14 giorni, prendere in considerazione l'interruzione.
Distacco dell'epitelio pigmentato della retina (RPED, *retinal pigment epithelial detachment*) asintomatico di qualsiasi grado	Continuare il trattamento. Deve essere eseguita una valutazione oftalmologica ogni 3 settimane fino alla risoluzione.
RPED sintomatico	Sospendere il trattamento fino alla risoluzione. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Occlusione della vena retinica (RVO*, retinal vein occlusion*)	Interrompere definitivamente il trattamento.
Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Riduzione asintomatica assoluta della LVEF inferiore al 20% e maggiore del limite inferiore della norma	Continuare il trattamento.
Riduzione asintomatica assoluta della LVEF del 10% o maggiore dal basale e inferiore del limite inferiore della norma.	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Per qualsiasi riduzione assoluta della LVEF pari o superiore al 20% dal basale.	Interrompere definitivamente il trattamento.
Tossicità cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 1 o 2	Continuare il trattamento.
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 2 o 3 non tollerabile	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Dermatite acneiforme o eruzione cutanea non acneiforme di Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	
Intollerabili di Grado 2 o 3	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2).
Grado 4	Sospendere il trattamento fino al miglioramento. Riprendere alla dose ridotta (vedere Tabella 2). Prendere in considerazione l'interruzione.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versione 5.0

Popolazioni speciali

Anziani
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni. I dati clinici nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata sulla base di una analisi di farmacocinetica di popolazione. Ezmekly non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min) o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), pertanto non possono essere fatte raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > ULN a 1.5 x ULN o bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN), sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Ezmekly non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa, pertanto non può essere fatta una raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ezmekly nei bambini con età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ezmekly è per uso orale.

Le compresse dispersibili possono essere prese con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Ezmekly compresse dispersibili può essere deglutito intero, o se non è possibile la somministrazione delle compresse intere, le compresse dispersibili possono essere disperse in acqua prima della somministrazione orale con un bicchiere dosatore. Ezmekly in sospensione orale può essere somministrato anche mediante una sonda per somministrazione enterale. Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale.

Ezmekly è anche disponibile nella formulazione in capsula. Si raccomanda di utilizzare le compresse dispersibili in pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni e negli adulti che non sono in grado di deglutire le capsule.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità oculare

I pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi nuovo disturbo visivo. RVO (occlusione della vena retinica) e RPED (distacco dell'epitelio pigmentato della retina) sono stati segnalati in pazienti adulti che hanno ricevuto Ezmekly in studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Nei bambini, negli adolescenti e negli adulti è necessaria una valutazione oftalmologica completa prima dell'inizio del trattamento, a intervalli regolari durante il trattamento e in qualsiasi momento il paziente segnali cambiamenti della visione nuovi o in peggioramento, quali visione offuscata. In caso di reazioni avverse oculari, il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso e successivamente deve essere ridotta la dose o interrotto definitivamente in base alla severità della reazione avversa. Se viene diagnosticata la RVO, il trattamento con mirdametinib deve essere interrotto definitivamente. Se viene diagnosticato l'RPED sintomatico, il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso fino alla risoluzione e, quando il trattamento viene ripreso, la dose deve essere ridotta. Nei pazienti con diagnosi di RPED senza ridotta acuità visiva, il trattamento può essere continuato, ma deve essere eseguita una valutazione oftalmologica ogni 3 settimane fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)

Nello studio ReNeu si è verificata una riduzione asintomatica della LVEF ≥ 10% dal basale nel 16% dei pazienti adulti e nel 27% dei pazienti pediatrici. Tutti i casi di riduzione della LVEF nei pazienti adulti o pediatrici negli studi clinici erano asintomatici (vedere paragrafo 4.8).

Non sono stati studiati i pazienti con anamnesi di LVEF compromessa o una frazione di eiezione al basale che è inferiore al limite inferiore della norma (LLN) stabilito dalla struttura sanitaria. La LVEF deve essere valutata mediante ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento per stabilire i valori basali, ogni 3 mesi durante il primo anno, e successivamente quando clinicamente indicato. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono avere una frazione di eiezione superiore all'LLN stabilito dalla struttura sanitaria.

La riduzione della LVEF può essere gestita mediante la sospensione del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità cutanea

Nello studio ReNeu sono state segnalate reazioni avverse cutanee, compreso eruzione cutanea (dermatite acneiforme ed eruzioni non acneiformi), cute secca, prurito, eczema e cambiamento dei capelli (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono contattare il medico o infermiere se manifestano qualsiasi reazione cutanea. Ai primi segni di tossicità cutanea, devono essere iniziate le cure di supporto, ad es. uso di creme emollienti. Il trattamento con mirdametinib deve essere sospeso, deve essere ridotta la dose o interrotto definitivamente in base alla severità della reazione avversa (vedere paragrafo 4.2).

Rischio di cancerogenicità
Non può essere escluso un potenziale rischio di cancerogenicità nell'uomo nell'intervallo di esposizione clinica (vedere paragrafo 5.3).

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Mirdametinib non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Sia i pazienti di sesso maschile che femminile (in età fertile) devono essere informati della necessità di usare misure contraccettive efficaci.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa dispersibile contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di mirdametinib

Studi *in vitro* hanno mostrato che mirdametinib è metabolizzato dagli enzimi del gruppo uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) e dall'enzima cabossilesterasi (CES). Non è stato effettuato alcuno studio clinico per valutare l'effetto di un forte induttore e inibitore di questi enzimi. Pertanto deve essere esercitata cautela quando mirdametinib viene usato contemporaneamente a medicinali noti per indurre o inibire tali enzimi: probenecid, diclofenac (inibitori della UGT), rifampicina (induttore della UGT) (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di mirdametinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Contraccettivi ormonali
L'effetto di mirdametinib sull'esposizione dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica non è stato valutato. Pertanto, alle donne che usano contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico deve essere raccomandato l'utilizzo di un metodo a barriera aggiuntivo (vedere paragrafo 4.6).

Effetti degli agenti che riducono l'acidità gastrica su mirdametinib

Non si prevede che l'associazione di mirdametinib con inibitori della pompa protonica, antiacidi, o antagonisti del recettore H2 sia significativa dal punto di vista clinico poiché mirdametinib non presenta dissoluzione dipendente dal pH. Ezmekly può essere usato senza restrizioni insieme a agenti che modificano il pH gastrico (cioè antagonisti del recettore H2 e inibitori della pompa protonica)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono essere avvertite che Ezmekly può causare danno fetale e che devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Ezmekly. Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza sulle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento. Sia i pazienti di sesso femminile che maschile (in età fertile) devono essere avvertiti della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e, rispettivamente, per 6 mesi e 3 mesi dopo l'ultima dose. L'effetto di mirdametinib sull'esposizione dei contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico non è stato valutato, pertanto alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico deve essere raccomandato di aggiungere un metodo a barriera.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mirdametinib in donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Ezmekly non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se un paziente di sesso femminile, o una partner di un paziente di sesso maschile, che riceve Ezmekly inizia una gravidanza, deve essere messa al corrente del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se mirdametinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso il rischio per i lattanti, pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ezmekly e non deve essere ripreso per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati negli studi sugli animali Ezmekly può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne in età fertile. La reversibilità degli effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili negli animali non è nota (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati sugli effetti di mirdametinib sulla fertilità negli esseri umani. Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ezmekly può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con mirdametinib sono state segnalate stanchezza e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare attenzione nel guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel gruppo di pazienti adulti con NF1, le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state dermatite acneiforme (83%), diarrea (55%), nausea (55%), creatina fosfochinasi ematica aumentata (47%), dolore muscoloscheletrico (41%), vomito (37%) e stanchezza (36%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione in > 1 paziente adulto sono state dermatite acneiforme, diarrea, nausea, eruzione cutanea e vomito. Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi: dolore addominale (3%), dolore muscoloscheletrico (1,3%) e occlusione della vena retinica (1,3%).

Nel gruppo di pazienti pediatrici con NF1, le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado erano creatina fosfochinasi ematica aumentata (59%), diarrea (53%), dermatite acneiforme (43%), dolore muscoloscheletrico (41%), dolore addominale (40%), vomito (40%) e cefalea (36%). È stata segnalata la seguente reazione avversa grave: dolore muscoloscheletrico (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di mirdametinib è stato determinato in seguito a valutazione di una popolazione di sicurezza raggruppata comprendente 75 pazienti adulti e 58 pazienti pediatrici che avevano ricevuto una dose di 2 mg/m^2 due volte al giorno per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo gruppo di pazienti comprendeva 114 pazienti (58 adulti e 56 pediatrici) nello studio ReNeu (gruppo di dati pivotale) e 19 pazienti (17 adulti e 2 pediatrici) nello studio NF-106.

Nel gruppo dei pazienti adulti (N = 75), la durata mediana totale del trattamento con mirdametinib è stata 18,7 mesi (intervallo: da 0,4 a 45,6 mesi).

Nel gruppo dei pazienti pediatrici (N = 58, compresi 32 pazienti di età compresa tra ≥ 2 e 11 anni), la durata mediana totale del trattamento con mirdametinib è stata 21,9 mesi (intervallo: da 1,6 a 40,1 mesi).

La Tabella 4 presenta le reazioni avverse identificate nella popolazione di sicurezza.

Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti in ordine decrescente di frequenza e poi di gravità. Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Termine MedDRA**	**Gruppo pazienti adulti (N=75)**		**Gruppo pazienti pediatrici (N=58)**	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**	**Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)**	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**
Infezioni ed infestazioni	Paronichia	Comune (3%)	-	Molto comune (33%)	-
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (16%)	Comune (1%)	Molto comune (36%)	Comune (2%)
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune (9%)	-	Comune (7%)	-
	Occlusione della vena retinica	Comune (3%)	Comune (1%)	-	-
	RPED (distacco dell'epitelio pigmentato della retina)	Comune (1%)	-	-	-
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (55%)	-	Molto comune (53%)	Comune (5%)
	Nausea	Molto comune (55%)	-	Molto comune (29%)	-
	Vomito	Molto comune (37%)	-	Molto comune (40%)	-
	Dolori addominali[a]	Molto comune (20%)	Comune (4%)	Molto comune (40%)	Comune (3%)
	Stitichezza	Molto comune (19%)	-	Molto comune (10%)	-
	Bocca secca	Comune (7%)	-	-	-
	Stomatite[b]	Comune (5%)	-	Molto comune (19%)	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite acneiforme	Molto comune (83%)	Comune (7%)	Molto comune (43%)	Comune (2%)
	Eruzione cutanea[c]	Molto comune (17%)	Comune (1%)	Molto comune (33%)	Comune (2%)
	Cute secca	Molto comune (13%)	-	Molto comune (17%)	-

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Termine MedDRA**	**Gruppo pazienti adulti (N=75)**		**Gruppo pazienti pediatrici (N=58)**	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**	**Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)**	**Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore**
	Alopecia	Molto comune (12%)	-	Molto comune (14%)	-
	Prurito	Molto comune (13%)	-	Molto comune (12%)	-
	Eczema	Comune (3%)	-	Molto comune (14%)	-
	Cambiamento del colore dei capelli	Comune (1%)	-	Molto comune (12%)	-
	Consistenza anormale dei peli e dei capelli	Comune (1%)	-	Comune (5%)	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico[d]	Molto comune (41%)	Comune(7%)	Molto comune (41%)	Comune (2%)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (36%)	Comune (1%)	Molto comune (12%)	-
	Edema periferico[e]	Molto comune (12%)	-	Comune (5%)	-
Esami diagnostici	Creatin fosfochinasi ematica aumentata	Molto comune (47%)	Comune (3%)	Molto comune (59%)	Comune (5%)
	AST aumentata	Molto comune (16%)	-	Comune (9%)	-
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune (14%)	-	Molto comune (24%)	-
	Frazione di eiezione ridotta	Molto comune (12%)	-	Molto comune (26%)	Comune (2%)
	Conta dei neutrofili diminuita	Comune (8%)	Comune (1%)	Molto comune (30%)	Molto comune (11%)
	Conta dei leucociti diminuita	Comune (7%)	-	Molto comune (39%)	-

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Termine MedDRA	Gruppo pazienti adulti (N=75)		Gruppo pazienti pediatrici (N=58)	
		Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore	Frequenza complessiva (Tutti i gradi CTCAE)	Frequenza di CTCAE Grado 3 e superiore
	ALT aumentata	Comune (7%)	-	Molto comune (21%)	-

[a] Dolore addominale comprende dolore addominale e dolore addominale superiore.
[b] Stomatite comprende stomatite, ulcerazione della bocca, ulcera aftosa.
[c] Eruzione cutanea comprende eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, esantema pustoloso, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione esfoliativa, papula, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa.
[d] Dolore muscoloscheletrico comprende, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, artralgia, dolore osseo.
[e] Edema periferico comprende edema periferico, tumefazione periferica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità oculare
Nello studio ReNeu, è stata osservata occlusione della vena retinica (RVO) nel 3% dei pazienti adulti, compresa RVO di Grado 3 nell'1,7% dei pazienti che ha portato a interruzione definitiva. Il distacco dell'epitelio pigmentato della retina (RPED) asintomatico di Grado 1 si è verificato nell'1,7% dei pazienti ed è stato gestito senza modificare la dose. Nel 12% dei pazienti adulti è stata segnalata visione offuscata. Il tempo mediano alla prima occorrenza di tossicità oculare negli adulti è stato 147 giorni. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 267 giorni. In questi adulti, il 38% dei pazienti ha segnalato la risoluzione della tossicità oculare mentre il 25% ha segnalato la risoluzioni di eventi con postumi.

Nel 7% dei pazienti pediatrici è stata segnalata visione offuscata. Il tempo mediano alla prima occorrenza di visione offuscata è stato 161 giorni nei pazienti pediatrici. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 29 giorni. Tutti i pazienti pediatrici hanno segnalato la risoluzione degli eventi di visione offuscata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)
Nello studio ReNeu, la riduzione asintomatica della LVEF è stata segnalata nel 16% dei pazienti adulti. Tra questi, solo uno ha riportato LVEF < 50%, che ha portato all'interruzione del trattamento seguita dal ritorno ai valori normali. Dei rimanenti pazienti adulti con riduzione della LVEF, cinque hanno sospeso la dose e un paziente ha ridotto la dose. Il tempo mediano alla prima occorrenza di riduzione della LVEF negli adulti è stato 70 giorni. La riduzione della LVEF si è risolta nell'89% dei pazienti adulti.

Nello studio ReNeu, la riduzione asintomatica della LVEF è stata segnalata nel 27% dei pazienti pediatrici. Di questi pazienti, uno ha riportato LVEF < 50%, che è tornato ai valori normali senza modificare la dose. Un paziente ha riportato una riduzione della LVEF di Grado 3 che si è risolta senza modificare la dose, e un altro paziente che ha riportato una riduzione della LVEF di Grado 2 ha sospeso la dose. Gli eventi di riduzione della LVEF nei rimanenti 12 pazienti erano di Grado 2 e non è stata intrapresa alcuna azione relativa al trattamento in studio in risposta ad alcuno di tali eventi. Il tempo mediano alla prima occorrenza di riduzione della LVEF nei pazienti pediatrici era 132 giorni. La riduzione della LVEF si è risolta nel 67% dei pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tossicità cutanea
Nello studio ReNeu, la dermatite acneiforme e le eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate nel 90% dei pazienti adulti. La dermatite acneiforme di Grado 3 e altre eruzioni cutanee si sono verificate rispettivamente nel 9% e nell'1,7% dei pazienti adulti. Le eruzioni cutanee hanno portato all'interruzione del trattamento nel 10% dei pazienti adulti e a riduzioni della dose nel 10% dei pazienti adulti. Il tempo mediano alla prima insorgenza di eruzioni cutanee è stato 9 giorni nei pazienti adulti. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 115 giorni. Di questi pazienti adulti, 33 (64%) hanno riportato risoluzione delle eruzioni cutanee, 3 (6%) hanno riportato risoluzione con postumi, e 8 (15%) hanno riportato che le eruzioni cutanee si stavano risolvendo.

Nello studio ReNeu, la dermatite acneiforme e le eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate nel 70% dei pazienti pediatrici. La dermatite acneiforme di Grado 3 e altre eruzioni cutanee non acneiformi si sono verificate rispettivamente nell'1,8% e nell'1,8% dei pazienti. Le eruzioni cutanee hanno portato all'interruzione del trattamento nel 4% dei pazienti pediatrici, e a riduzioni della dose nel 4% dei pazienti pediatrici. La dermatite acneiforme si è verificata con una frequenza maggiore nei pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni, mentre altre eruzioni cutanee si sono verificate con frequenza maggiore in pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni. Il tempo mediano alla prima insorgenza delle eruzioni cutanee nei pazienti pediatrici è stato 15 giorni. Il tempo mediano alla risoluzione è stato 155 giorni. Di questi pazienti pediatrici 27 (69%) hanno riportato risoluzione delle eruzioni cutanee e 3 (8%) hanno riportato che le eruzioni cutanee si stavano risolvendo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dolore muscoloscheletrico
Nello studio ReNeu, il dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, artralgia, dolore osseo) è stato segnalato nel 41% dei pazienti adulti e nel 41% di quelli pediatrici. I medicinali concomitanti usati per il trattamento del dolore muscoloscheletrico comprendevano medicinali antinfiammatori non steroidei, analgesici non oppioidi e glucocorticoidi. Trattare il dolore muscoloscheletrico come indicato clinicamente.

AST e ALT aumentate
Nello studio ReNeu, le variazioni di laboratorio dell'aumento di ALT sono state osservate nel 9% dei pazienti adulti e nel 21% dei pazienti pediatrici. Le variazioni di laboratorio dell'aumento di AST sono state osservate nel 18% dei pazienti adulti e nel 9% dei pazienti pediatrici. Tutti gli eventi erano di severità da lieve a moderata senza alcuna segnalazione di eventi di Grado 3. Gli aumenti di ALT e AST non hanno portato ad alcuna interruzione, riduzione della dose o sospensione. Monitorare e gestire gli aumenti di ALT e AST come indicato clinicamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcun trattamento specifico per il sovradosaggio. Se si verifica sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per i segni e sintomi di reazioni avverse e trattati con cure di supporto con monitoraggio appropriato quando necessario. La dialisi non è efficace nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; inibitori della protein chinasi attivata da mitogeni (MEK), codice ATC: L01EE05

Meccanismo d'azione

Mirdametinib è un inibitore selettivo, non competitivo delle protein chinasi attivate da mitogeni, 1 e 2 (MEK1/2). Mirdametinib blocca l'attività di MEK e la via di segnalazione RAS (sarcoma di ratto) -RAF (fibrosarcoma a rapido accrescimento)-MEK. Pertanto l'inibizione di MEK blocca la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali in cui è attivata la via di segnalazione RAF-MEK-ERK (chinasi regolata da segnali extracellulari).

Efficacia clinica

L'efficacia di mirdametinib è stata valutata in 114 pazienti nello studio ReNeu, uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, di Fase 2, in pazienti di età ≥ 2 anni con NF1-PN sintomatico non operabile che causava significativa morbilità. Un PN non operabile era definito come un PN che non può essere rimosso chirurgicamente in modo completo senza il rischio di importante morbilità a causa di: incapsulamento o stretta prossimità a strutture vitali, invasività o alta vascolarizzazione del PN. I pazienti hanno ricevuto Ezmekly 2 mg/m^2 per via orale due volte al giorno per i primi 21 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Un totale di 58 pazienti adulti ha ricevuto Ezmekly. L'età mediana era 34,5 anni (intervallo 18-69 anni); l'85% era caucasico, il 64% era di sesso femminile e il 3,4% aveva più di 65 anni. Circa la metà dei pazienti (53%) presentava un PN in progressione all'ingresso nello studio, il 48% aveva il tumore nella testa e nel collo, e il 69% era stato sottoposto a un precedente intervento chirurgico. Tutti i pazienti presentavano morbilità significative. Le morbilità segnalate più comunemente erano dolore (90%), disfigurazione o deformità importante (52%) e disfunzione motoria (40%).

Un totale di 56 pazienti pediatrici ha ricevuto Ezmekly: il 57% aveva un'età compresa tra 2 e 11 anni e il 43% aveva un'età compresa tra 12 e 17 anni. L'età mediana era 10,0 anni (intervallo 2-17 anni); il 66% era caucasico e il 54% era di sesso femminile. Metà dei partecipanti (50%) aveva il tumore nella testa e nel collo, la maggior parte dei partecipanti presentava PN in progressione all'ingresso nello studio (63%) e il 36% era stato sottoposto a un precedente intervento chirurgico. La maggior parte dei pazienti (96%) aveva morbilità significative. Le morbilità segnalate più comunemente erano dolore (70%), disfigurazione o deformità importante (50%) e disfunzione motoria (27%).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR, *objective response rate*) confermato, definito come percentuale di pazienti con risposta completa (scomparsa del PN bersaglio) o risposta parziale confermata (riduzione ≥ 20% del volume di PN confermata in valutazioni tumorali consecutive circa ogni quattro cicli entro 2-6 mesi durante la fase di trattamento di 24 cicli). Lo stato di risposta tumorale è stato valutato mediante una revisione centrale indipendente in cieco (BICR, *blinded independent central review*) eseguita all'incirca ogni quattro cicli usando l'analisi con risonanza magnetica (RM) volumetrica. Il tasso di risposta obiettiva è stato valutato mediante i criteri REiNS (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis) con due valutazioni consecutive di risposta parziale o completa mediante una BICR entro 2-6 mesi nella fase di trattamento di 24 cicli.

Un obiettivo secondario di efficacia era quello di determinare la durata della risposta per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva confermata.

I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 5. Il tempo mediano all'inizio della risposta è stato 7,8 mesi (intervallo: da 4,0 mesi a 19,0 mesi) per la coorte di pazienti adulti e 7,9 mesi (intervallo: da 4,1 mesi a 18,8 mesi) per la coorte di pazienti pediatrici. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta per nessuna delle due coorti.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio ReNeu

	Adulti (N=58)	**Pazienti pediatrici (N=56)**
Tasso di risposta obiettiva confermato in base a REiNS mediante BICR[a, b] n (%)	24 (41%)	29 (52%)
IC[c] 95%	(29, 55)	(38, 65)
Risposta completa confermata, n (%)	0	0
Risposta parziale confermata, n (%)	24 (41%)	29 (52%)
Durata della risposta		
DoR≥12 mesi[d]	21 (88%)	26 (90%)
DoR≥24 mesi[d]	12 (50%)	14 (48%)

Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza; BICR = revisione centrale indipendente in cieco; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = durata della risposta

[a] La risposta obiettiva confermata era definita come due valutazioni consecutive di risposta parziale o di risposta completa valutata mediante una BICR entro 2-6 mesi durante la fase di trattamento di 24 cicli.

[b] I pazienti che non avevano una valutazione RM post-basale o con nessuna risposta obiettiva confermata sono stati considerati come non rispondenti.

[c] Ottenuto usando l'approccio Clopper-Pearson.

[d] La durata della risposta (data di cut-off, giugno 2024) è stata valutata usando l'approccio di Kaplan-Meier.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di mirdametinib è stata studiata in soggetti sani, in pazienti con NF1-PN e in pazienti con cancro avanzato.

Assorbimento

In seguito a dosi orali multiple di 2 mg/m^2 due volte al giorno, la media geometrica [coefficiente di variazione (CV) geometrico %] di C_{max} e AUC_{last} in partecipanti adulti con NF1-PN era rispettivamente 188 (52%) ng/mL e 431 (43%) ng × h/mL. Dopo somministrazione orale, mirdametinib ha prodotto concentrazioni plasmatiche di picco allo stato stazionario (Tmax) circa un'ora dopo la somministrazione.

Effetti del cibo
In soggetti sani adulti alla dose singola di 20 mg, la somministrazione contemporanea di mirdametinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e altamente calorico, ha portato alla riduzione del 45% della C_{max}, mentre l'area sotto la curva (AUC) concentrazione-tempo non era modificata in modo significativo (AUC_{inf} ridotta del 7%). Il tempo per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) era ritardato di circa 3 ore. L'effetto sulla C_{max} non è considerato clinicamente rilevante a causa dell'assenza di effetto sull'esposizione complessiva.

Distribuzione

In seguito a una singola dose orale di 4 mg di [^{14}C]mirdametinib in soggetti sani, il volume apparente medio di distribuzione di mirdametinib era 255 L. Il legame alle proteine plasmatiche umane è >99%. Mirdametinib è principalmente legato all'albumina sierica umana (>99%). Il legame alla α1-glicoproteina acida (AAG) variava da 17,2% a 54,3%. Il rapporto sangue/plasma per mirdametinib è 0,61.

Biotrasformazione

Mirdametinib è altamente metabolizzato mediante glucuronidazione, idrolisi e ossidazione tramite gli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) e carbossil esterasi (CES), formando rispettivamente M22 (un metabolita secondario O-glucuronide) e M15 (un metabolita acido carbossilico). Meno del 10% è escreto non modificato.

Interazioni

Effetto di mirdametinib sugli enzimi CYP450
In vitro, mirdametinib, M15 e M22 non sono inibitori di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Mirdametinib e M22 non inibiscono CYP2C8 o CYP2C9. M15 è un inibitore di CYP2C8 e CYP2C9 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso. *In vitro*, mirdametinib non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. Mirdametinib è un induttore di CYP3A4 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'induzione di CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso.

Effetto di mirdametinib sulla UDP glucuronosiltransferasi (UGT)
In vitro, mirdametinib non è un inibitore delle isoforme UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B15 a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, M15 non era un inibitore delle isoforme UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 o UGT2B17. M15 è un inibitore di UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 *in vitro*, tuttavia il potenziale per l'inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti è basso.

Effetto di mirdametinib sui trasportatori di farmaci
In vitro, mirdametinib e M15 non inibiscono i trasportatori proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP), glicoproteina P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

In vitro, M22 non inibisce i trasportatori P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K. Sulla base di studi *in vitro*, M22 inibisce BCRP, OATP1B1 e OATP2B1, tuttavia la rilevanza clinica di questi effetti non possono essere stabiliti a causa di dubbi riguardanti le concentrazioni plasmatiche massime di M22 e del suo legame con le proteine.

Sulla base degli studi *in vitro*, mirdametinib è un substrato per i trasportatori BCRP e P-gp e M15 è un substrato per BCRP, ma è improbabile che siano clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Nei soggetti adulti sani, in seguito a una dose singola da 4 mg di mirdametinib radiomarcato, il 68% della dose è stata recuperata nelle urine (0,7% non modificata) mentre il 27% è stata recuperata nelle feci (8,7% non modificata nelle urine e nelle feci). L'emivita terminale media è 28 ore. La clearance sistemica apparente (CL/F) è 6,34 L/h.

Linearità

Le esposizioni di amirdametinib misurate mediante C_{max} e AUC_{tau}, generalmente aumentavano in modo proporzionale alla dose da 1 mg QD/BID a 30 mg BID. Dalle analisi della farmacocinetica di popolazione è stata verificata una relazione lineare tra la dose e l'esposizione, nell'intervallo di dose tra 1 mg e 20 mg di mirdametinib BID. Il rapporto medio di accumulazione variava da 1,1 a 1,9 tra i livelli di dose da 1 a 30 mg.

Le concentrazioni allo stato stazionario in pazienti con NF1-PN vengono raggiunte in media circa 6 giorni dopo la somministrazione ripetuta.

Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età (2-86 anni), il sesso, l'etnia (72% bianca, 11% nera o afro-americana, e 12% asiatica) non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di mirdametinib.

Compromissione renale
Non sono stati effettuati studi formali di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

Agli studi clinici con mirdametinib hanno partecipato pazienti con clearance della creatinina indicativa di compromissione renale lieve o moderata. L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che la compromissione renale lieve o moderata (stimata dalla clearance della creatinina) non ha un impatto sull'esposizione a mirdametinib.

Compromissione epatica
Non sono stati effettuati studi formali di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica. Le analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve, non indicano effetti significativi sull'esposizione.

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico nei bambini è simile a quello degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza.

Genotossicità/cancerogenicità

Mirdametinib non era genotossico in un test di retromutazione batterica (Ames) o in un test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei linfociti umani, ma il risultato non era chiaro nello studio *in vivo* sul micronucleo e sullo studio *in vivo* di aberrazioni cromosomiche nei ratti. Non poteva essere escluso un rischio di genotossicità nell'uomo nell'intervallo di esposizione clinica.

Mirdametinib non era cancerogenico nei topo transgenici alla dose di 5 mg/kg/giorno (3 volte l'esposizione umana). Poiché non può essere escluso un rischio di genotossicità nell'uomo alle esposizioni cliniche e poiché lo studio di 2 anni sulla cancerogenicità nel ratto è stato eseguito ad esposizioni al di sotto dell'esposizione clinica, non può essere escluso un rischio di cancerogenicità.

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute orali condotti per un massimo di 3 mesi nei ratti e nei cani, le tossicità primarie dovute all'inibizione di MEK erano nella cute e nel tratto GI a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo. Nello studio con mirdametinib di 3 mesi nel ratto, a dosi equivalenti all'incirca all'esposizione nell'uomo, i ratti hanno mostrato displasia della placca di crescita epifisaria del femore, ipocellularità metafisaria del midollo osseo delle ossa lunghe, e ispessimento metafisario delle trabecole ossee delle ossa lunghe. I ratti maschi erano più sensibili a questi effetti. Questi effetti sull'osso non si osservavano in altre specie (cani, scimmie o topi). La reversibilità della displasia nella placca di crescita epifisaria non è stata valutata. Nei ratti, sono stati osservati mineralizzazione sistemica ed effetti a livello oculare (opacità della cornea e atrofia o assottigliamento dell'epitelio della cornea) negli studi di tossicità a dosi ripetute a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo.

Sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici (ratti) e necrosi epatocellulare (ratti, topi e cani) ad esposizioni simili all'esposizione clinica. In uno studio di 2 settimane sulle scimmie cynomolgus, è stata osservata tossicità della cistifellea ad esposizioni > 2,5 volte l'esposizione nell'uomo.

Nello studio di 3 mesi sono stati osservati effetti sul SNC nei cani ad esposizioni circa 1,5 volte l'esposizione nell'uomo; questi effetti nei cani, compreso compromissione dell'equilibrio e tremori, erano reversibili e non correlati a livello microscopico.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

In uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto, mirdametinib a una dose fino a 1.0 mg/kg/giorno (equivalente circa all'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base alla AUC) non ha influenzato la capacità di accoppiamento o la fertilità in entrambi i sessi. In uno studio di 3 mesi di tossicologia a dosi ripetute nei ratti, mirdametinib ha causato una riduzione del peso delle ovaie e un aumento delle cisti follicolari associato a una riduzione nel numero di corpi lutei a dosi ≥ 0,3 mg/kg/giorno (0,5 volte l'esposizione nell'uomo), nonché ipocellularità testicolare e riduzione del peso dell'epididimo alla dose di 1 mg/kg/giorno (2,1 volte l'esposizione nell'uomo).

In studi preliminari di tossicità dello sviluppo embriofetale in femmine di ratto e coniglio gravide, la dose orale di mirdametinib ha indotto perdita post impianto (riassorbimenti precoci e tardivi) e riduzione del peso corporeo dei feti ad esposizioni inferiori alle esposizioni nell'uomo alla dose raccomandata. Nello studio preliminare nel ratto, un solo feto aveva malformazioni agli arti a dosi 3,6 volte superiori alla dose raccomandata nell'uomo. Non sono stati condotti studi definitivi sullo sviluppo embriofetale e sviluppo pre- e post-natale con mirdametinib.

Fototossicità

Mirdametinib non aveva un comportamento chiaro in un test *in vitro* di fototossicità nel fibroblasto di topo a concentrazioni significativamente più alte delle esposizioni cliniche e non era trattenuto nella pelle e negli occhi dei ratti, indicando che vi è un basso rischio di fototossicità in pazienti che assumono mirdametinib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Croscamellosa sodica (E468)
Sucralosio (E955)
Magnesio stearato (E572)

Aroma di uva
Liquido di glucosio essiccato
Aroma naturale
Amido di mais modificato (E1422)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

42 mesi.
Sei ore dopo aver disperso la compressa/le compresse in acqua.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30ºC.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con un tappo a prova di bambino e una sigillatura ad induzione in foglio di alluminio. I flaconi contengono un tampone di cotone.

Una scatola contiene un flacone con 42 o 84 compresse dispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della sospensione orale

Se viene somministrato come sospensione orale, ai pazienti deve essere detto di disperdere completamente il numero prescritto di compresse dispersibili in una piccola quantità di acqua (circa 5-10 mL) in un bicchiere dosatore. Il liquido deve essere girato delicatamente fino alla completa assenza di grumi e somministrato per via orale. In alternativa, il liquido può essere prelevato in una siringa orale e somministrato.

Somministrazione della sospensione orale mediante bicchiere dosatore

Dopo aver deglutito la sospensione dal bicchiere dosatore o dalla siringa orale, il bicchiere dosatore (o la siringa) deve essere sciacquato con una ulteriore piccola quantità di acqua (circa 5-10 mL) e somministrata per assicurarsi che venga assunta la dose completa. La dose deve essere preparata soltanto con acqua.

Somministrazione della sospensione orale mediante sonda per alimentazione enterale

In caso di somministrazione usando una sonda per alimentazione enterale, l'operatore sanitario deve selezionare una sonda gastrica o nasogastrica disponibile in commercio appropriata (sonda da 8 FR o più larga). Le sonde per alimentazione enterale in polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PUR) si sono mostrate compatibili con la sospensione orale. La sospensione orale deve essere prelevata nella siringa dopo essere stata dispersa in 5-10 mL di acqua come descritto sopra e iniettata in una sonda per alimentazione enterale con la siringa in posizione orizzontale. Dopo la somministrazione della sospensione orale, prelevare altri 5-10 mL di acqua nella siringa e spingerli nella sonda per alimentazione per assicurarsi che qualsiasi residuo del medicinale sia somministrato al paziente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Ezmekly 1 mg – Compressa dispersibile
Classe H - RNRL
42 compresse - Prezzo al pubblico vigente 7.799,16 €
84 compresse - Prezzo al pubblico vigente 15.598,32 €