▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ezmekly 1 mg Hartkapseln
Ezmekly 2 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ezmekly 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Mirdametinib.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Mirdametinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Ezmekly 1 mg Hartkapseln

Kapsel der Größe 3 (ca. 16 mm × 6 mm), bestehend aus einem hellgrünen undurchsichtigen Kapselkörper und Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 1 mg“ auf der Kappe.

Ezmekly 2 mg Hartkapseln

Kapsel der Größe 1 (ca. 19 mm × 7 mm), bestehend aus einem weißen undurchsichtigen Kapselkörper und einer blaugrünen undurchsichtigen Kapselkappe mit weißem Aufdruck „MIR 2 mg“ auf der Kappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ezmekly soll von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Tumoren im Zusammenhang mit NF1 erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ezmekly beträgt an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF). Die Höchstdosis ist 4 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 1).

Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln ganz zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF unter 0,40 m^2 ist nicht festgestellt worden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Körperoberfläche

Körperoberfläche (KOF)	Empfohlene Dosis
0,40 bis 0,69 m^2	1 mg zweimal täglich
0,70 bis 1,04 m^2	2 mg zweimal täglich
1,05 bis 1,49 m^2	3 mg zweimal täglich
≥ 1,50 m^2	4 mg zweimal täglich

Dauer der Behandlung
Die Behandlung mit Ezmekly soll bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Versäumte Dosis
Wenn eine Ezmekly-Dosis versäumt wird, ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.

Erbrechen
Bei Erbrechen nach Anwendung von Ezmekly ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächs-

ten geplanten Dosis fortsetzen. Fälle von Erbrechen sind gemäß klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich der Anwendung von Antiemetika.

Dosisanpassungen
Eine Unterbrechung der Einnahme und/oder Dosisreduktion oder das dauerhafte Absetzen von Ezmekly kann auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die empfohlenen Dosisreduktionen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei Patienten, die Ezmekly nach einer Dosisreduktion nicht vertragen, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisreduktionen

Körperoberfläche (KOF)	Reduzierte Dosis	
	Morgen	Abend
0,40 bis 0,69 m^2	1 mg einmal täglich	
0,70 bis 1,04 m^2	2 mg	1 mg
1,05 bis 1,49 m^2	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m^2	3 mg	3 mg

Die Behandlung der Patienten im Falle der mit diesem Arzneimittel einhergehenden Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	Empfohlene Dosismodifikation für Ezmekly
Augentoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	
Grad ≤ 2	Behandlung fortsetzen. Ophthalmologische Untersuchungen sind alle 2 bis 4 Wochen bis zur Besserung zu erwägen.
Grad ≥ 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Bei Abklingen nach ≤ 14 Tagen Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Bei Abklingen nach > 14 Tagen Absetzen der Behandlung erwägen.
Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelium detachment, RPED)	Behandlung fortsetzen. Eine ophthalmologische Untersuchung ist alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchzuführen.
Symptomatische RPED	Behandlung bis zum Abklingen aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Netzhautvenenverschluss (retinal vein occlusion, RVO)	Behandlung dauerhaft absetzen.
Erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	
Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, weniger als 20 % gegenüber Ausgangswert und größer als die untere Normgrenze	Behandlung fortsetzen.
Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, 10 % oder mehr gegenüber Ausgangswert und weniger als die untere Normgrenze.	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Bei jeder absoluten Verringerung der LVEF, 20 % oder mehr gegenüber Baseline.	Behandlung dauerhaft absetzen.
Hauttoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	
akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 1 oder 2	Behandlung fortsetzen.
Inakzeptable akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 2 oder Grad 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 3 oder 4	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	
Inakzeptabel Grad 2 oder Grad 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Grad 4	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Absetzen erwägen.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Für Patienten im Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Klinische Daten über Patienten im Alter ab 65 Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl ≥ 15 bis < 30 ml/min) oder Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung
Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 x ULN oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN) nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezmekly bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ezmekly ist zum Einnehmen.

Die Kapseln können mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ezmekly Kapseln sind im Ganzen mit Trinkwasser zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geöffnet werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die Art der Anwendung ist der Fachinformation für Ezmekly Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augentoxizität

Patienten sind anzuweisen, neu auftretende Sehstörungen zu melden. In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten Ezmekly erhielten, wurde über häufige Fälle von Netzhautvenenverschluss (RVO) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn ein Patient neu auftretende oder sich verschlimmernde Sehstörungen wie verschwommenes Sehen meldet, ist eine umfassende ophthalmologische Untersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erforderlich. Bei Nebenwirkungen die Augen betreffend muss die Mirdametinib-Therapie je nach Schweregrad der Nebenwirkung unterbrochen und anschließend die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Wenn RVO diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Mirdametinib dauerhaft abzusetzen. Wenn symptomatische RPED diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Mirdametinib bis zum Abklingen unterbrochen und bei Fortsetzen der Behandlung die Dosis reduziert werden. Bei Diagnose von RPED ohne verminderte Sehschärfe kann die Behandlung fortgesetzt werden, aber eine ophthalmologische Untersuchung muss alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Verringerung der LVEF von ≥ 10 % gegenüber Ausgangswert trat in der ReNeu-Studie bei 16 % der erwachsenen Patienten und bei 27 % der pädiatrischen Patienten auf. Alle Fälle von erniedrigter LVEF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten in den klinischen Studien waren asymptomatisch (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer Vorgeschichte von beeinträchtigter LVEF oder einer Ausgangs-Ejektionsfraktion unter der institutionellen unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN) waren nicht Bestandteil von Studien. Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen, um Ausgangswerte zu bestimmen, außerdem alle 3 Monate während des ersten Jahres und anschließend bei entsprechender klinischer Indikation. Vor Beginn der Behandlung muss die Ejektionsfraktion der Patienten über der institutionellen LLN liegen.

Erniedrigte LVEF kann mithilfe von Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hauttoxizität

Nebenwirkungen die Haut betreffend, einschließlich Ausschlag (akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag), trockene Haut, Pruritus, Ekzem und Veränderungen der Haare wurden in der ReNeu-Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Hautreaktionen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden. Eine unterstützende Behandlung, z. B. Anwendung von Pflegecremes, ist bei den ersten Anzeichen einer Hauttoxizität einzuleiten. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss die Mirdametinib-Therapie unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Karzinogenitätsrisiko

Ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Die Anwendung von Mirdametinib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Sowohl männliche als auch weibliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, wirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Mirdametinib durch mehrere Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt wird. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung eines starken Induktors und Inhibitors dieser Enzyme durchgeführt. Deshalb ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Mirdametinib und Arzneimitteln, die bekanntermaßen diese Enzyme entweder anregen oder hemmen: Probenecid, Diclofenac (UGT-Inhibitoren), Rifampicin (UGT-Induktor) (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkungen von Mirdametinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva
Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher ist Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode zu empfehlen (siehe Abschnitt4.6).

Wirkungen von Magensäure senkenden Wirkstoffen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Mirdametinib mit Protonenpumpenhemmern, Antiazida oder H_2-Rezeptor-Antagonisten klinisch bedeutsam ist, da die Auflösung von Mirdametinib nicht pH-abhängig ist. Ezmekly kann ohne Einschränkung gleichzeitig mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen modifizieren (d. h, H_2-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer), angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Gebärfähige Frauen sind zu informieren, dass Ezmekly den Fetus schädigen kann und eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ezmekly zu vermeiden ist. Es wird empfohlen, vor Einleitung der Behandlung bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sowohl weibliche als auch männliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und für 6 Monate bzw. 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher muss Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode empfohlen werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Mirdametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ezmekly darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin oder Partnerin eines mit Ezmekly behandelten männlichen Patienten schwanger wird, ist sie über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Mirdametinib oder die zugehörigen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll das Stillen während der Behandlung mit Ezmekly unterbrochen und erst eine Woche nach der letzten Dosis wieder fortgesetzt werden.

Fertilität

Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die Fertilität von fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigt werden. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkungen auf männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane reversibel sind (siehe Abschnitt 5.3). Zum Einfluss von Mirdametinib auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ezmekly hat möglicherweise einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und verschwommenes Sehen wurden bei der Anwendung von Mirdametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Symptomen müssen beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den erwachsenen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads akneiforme Dermatitis (83 %), Diarrhö (55 %), Übelkeit (55 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (47 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Erbrechen (37 %), und Ermüdung (36 %). Nebenwirkungen, die bei > 1 erwachsenem Patienten zum Absetzen führten, waren akneiforme Dermatitis, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag und Erbrechen. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Abdominalschmerzen (3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,3 %) und Netzhautvenenverschluss (1,3 %).

Bei den pädiatrischen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (59 %), Diarrhö (55 %), akneiforme Dermatitis (43 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Abdominalschmerzen (40 %), Erbrechen (40 %) und Kopfschmerzen (36 %). Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,7 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Bestimmung des Sicherheitsprofils von Mirdametinib erfolgte nach Beurteilung einer kombinierten Sicherheitspopulation aus 75 erwachsenen und 58 pädiatrischen Patienten, die an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus eine Dosis von 2 mg/m^2 zweimal täglich erhielten. Dieser Patientenpool bestand aus 114 Patienten (58 erwachsene, 56 pädiatrische) in der ReNeu-Studie (der pivotale Datensatz) und 19 Patienten (17 erwachsene, 2 pädiatrische) in der NF-106-Studie.

Bei den Erwachsenen (N = 75) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 18,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 45,6 Monate).

Bei den Kindern (N = 58, einschließlich 32 Patienten im Alter von ≥ 2 bis 11 Jahren) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 21,9 Monate (Bereich: 1,6 bis 40,1 Monate).

Tabelle 4 enthält die in der Sicherheitspopulation festgestellten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die bevorzugten Bezeichnungen nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 4. In der Sicherheitspopulation gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-Bezeichnung	Erwachsene (N=75)		Kinder (N=58)	
		Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher	Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie	Häufig (3 %)	-	Sehr häufig (33 %)	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig (16 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (36 %)	Häufig (2 %)
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Häufig (9 %)	-	Häufig (7 %)	-
	Retinaler Venenverschluss	Häufig (3 %)	Häufig (1 %)	-	-
	Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED)	Häufig (1 %)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig (55 %)	-	Sehr häufig (53 %)	Häufig (5 %)
	Übelkeit	Sehr häufig (55 %)	-	Sehr häufig (29 %)	-
	Erbrechen	Sehr häufig (37 %)	-	Sehr häufig (40 %)	-

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-Bezeichnung	Erwachsene (N=75)		Kinder (N=58)	
		Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher	Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher
	Abdominalschmerz[a]	Sehr häufig (20 %)	Häufig (4 %)	Sehr häufig (40 %)	Häufig (3 %)
	Obstipation	Sehr häufig (19 %)	-	Sehr häufig (10 %)	-
	Mundtrockenheit	Häufig (7 %)	-	-	-
	Stomatitis[b]	Häufig (5 %)	-	Sehr häufig (19 %)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Dermatitis akneiform	Sehr häufig (83 %)	Häufig (7 %)	Sehr häufig (43 %)	Häufig (2 %)
	Ausschlag[c]	Sehr häufig (17 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (33 %)	Häufig (2 %)
	Trockene Haut	Sehr häufig (13 %)	-	Sehr häufig (17 %)	-
	Alopezie	Sehr häufig (12 %)	-	Sehr häufig (14 %)	-
	Pruritus	Sehr häufig (13 %)	-	Sehr häufig (12 %)	-
	Ekzem	Häufig (3 %)	-	Sehr häufig (14 %)	-
	Änderungen der Haarfarbe	Häufig (1 %)	-	Sehr häufig (12 %)	-
	Haarstrukturveränderung	Häufig (1 %)	-	Häufig (5 %)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[d]	Sehr häufig (41 %)	Häufig (7 %)	Sehr häufig (41 %)	Häufig (2 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig (36 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (12 %)	-
	Ödem peripher[e]	Sehr häufig (12 %)	-	Häufig (5 %)	-
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Sehr häufig (47 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (59 %)	Häufig (5 %)
	AST erhöht	Sehr häufig (16 %)	-	Häufig (9 %)	-
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig (14 %)	-	Sehr häufig (24 %)	-
	Auswurffraktion verkleinert	Sehr häufig (12 %)	-	Sehr häufig (26 %)	Häufig (2 %)
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Häufig (8 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (30 %)	Sehr häufig (11 %)
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig (7 %)	-	Sehr häufig (39 %)	-
	ALT erhöht	Häufig (7 %)	-	Sehr häufig (21 %)	-

[a] Abdominalschmerzen umfasst Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch.
[b] Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus.
[c] Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag pustulös, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, exfoliativen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
[d] Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasst Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen.
[e] Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, periphere Schwellung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Augentoxizität
In der ReNeu-Studie wurde Netzhautvenenverschluss (RVO) bei 3 % der erwachsenen Patienten beobachtet, einschließlich Netz-

hautvenenverschluss Grad 3 bei 1,7 % der Patienten, der zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führte. Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels Grad 1 trat bei 1,7 % der Patienten auf und wurde ohne Dosismodifikation behandelt. Verschwommenes Sehen wurde von 12 % der erwachsenen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Augentoxizität bei Erwachsenen betrug 147 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 267 Tage. Unter diesen Erwachsenen berichteten 38 % der Patienten über das Abklingen der Augentoxizität, während 25 % ein Abklingen der Ereignisse mit Folgen angaben.

Verschwommenes Sehen wurde von 7 % der pädiatrischen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von verschwommenem Sehen betrug bei den pädiatrischen Patienten 161 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 29 Tage. Alle pädiatrischen Patienten berichteten über das Abklingen von Ereignissen von verschwommenem Sehen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)
In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 16 % der Erwachsenen berichtet. Von diesen Patienten meldete nur einer eine LVEF bis < 50 %, was zum Absetzen der Behandlung führte. Danach stellten sich die Normalwerte wieder ein. Unter den restlichen erwachsenen Patienten mit erniedrigter LVEF wurde die Gabe bei fünf unterbrochen und bei einem Patienten die Dosis reduziert. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei Erwachsenen betrug 70 Tage. Erniedrigte LVEF klang bei 89 % der erwachsenen Patienten ab.

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 27 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Von diesen Patienten meldete einer eine LVEF bis < 50 %, die ohne Dosismodifikation wieder auf die Normalwerte zurückkehrte. Ein Patient hatte eine erniedrigte LVEF Grad 3, die ohne Dosismodifikation abklang, und bei einem weiteren Patienten mit Grad 2 wurde die Gabe unterbrochen. Die Ereignisse erniedrigter LVEF bei den restlichen Patienten entsprachen Grad 2, und gegen diese Ereignisse wurden keine Änderungen an der Studienbehandlung vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedrigter LVEF bei pädiatrischen Patienten betrug 132 Tage. Die erniedrigte LVEF klang bei 67 % der pädiatrischen Patienten ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hauttoxizität
In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 90 % der erwachsenen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und andere Arten von Ausschlägen traten bei 9 % bzw. 1,7 % der erwachsenen Patienten auf. Ausschläge führten bei 10 % der erwachsenen Patienten und zum Absetzen der Behandlung und bei 10 % der Erwachsenen zu Dosisreduktionen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Ausschlägen betrug bei erwachsenen Patienten 9 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 115 Tage. Unter diesen erwachsenen Patienten berichteten 33 (64 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, 3 (6 %) berichteten über Abklingen mit Folgen, und 8 (15 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war.

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 70 % der pädiatrischen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und nicht-akneähnlicher Ausschlag traten bei 1,8 % bzw. 1,8 % auf. Ausschläge führten bei 4 % der pädiatrischen Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 4 % der pädiatrischen Patienten zu Dosisreduktionen. Akneiforme Dermatitis kam bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger vor, und andere Arten von Ausschlägen kamen bei Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren häufiger vor. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Ausschlag bei pädiatrischen Patienten betrug 15 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 155 Tage. Unter diesen pädiatrischen Patienten berichteten 27 (69 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, und 3 (8 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
In der ReNeu-Studie wurden Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (einschließlich Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen) bei 41 % der erwachsenen und 41 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Zu den zur Behandlung von Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems angewendeten Begleitmedikationen gehörten nicht-steroidale Entzündungshemmer, Nicht-Opioid-Analgetika und Glucocorticoide. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind je nach klinischer Indikation zu behandeln.

AST und ALT erhöht
In der ReNeu-Studie wurden bei 9 % der erwachsenen und 21 % der pädiatrischen Patienten erhöhte ALT-Laborwerte beobachtet. Erhöhte AST-Laborwerte wurden bei 18 % der erwachsenen und 9 % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Alle Ereignisse entsprachen einem leichten bis mittleren Schweregrad, und es wurden keine Grad-3-Ereignisse berichtet. ALT- und AST-Erhöhungen führten nicht zum Absetzen der Behandlung, zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung. Erhöhungen der ALT- und AST-Werte sind je nach klinischer Indikation zu überwachen und zu behandeln.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung gibt es keine spezifische Behandlung. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und mit entsprechenden Kontrollen unterstützend behandelt werden. Dialyse ist zur Behandlung von Überdosierung unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel; mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE05

Wirkmechanismus

Mirdametinib ist ein selektiver, nicht-kompetitiver Inhibitor der mitogen-aktivierten Proteinkinasen 1 und 2 (MEK1/2). Mirdametinib hemmt die MEK-Aktivität und den RAS (rat sarcoma)-RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK-Signalweg. Daher blockiert die MEK-Inhibition die Vermehrung und das Überleben von Tumorzellen, in denen der RAF-MEK-ERK (extracellular related kinase)-Signalweg aktiviert wird.

Klinische Wirksamkeit

In der ReNeu-Studie, einer multizentrischen, unverblindeten einarmigen Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit symptomatischem inoperablem, signifikante Morbidität verursachendem NF1-PN, wurde die Wirksamkeit von Mirdametinib bei 114 Patienten untersucht. Ein inoperables PN war definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne das Risiko von wesentlicher Morbidität aufgrund folgender Gründe: Umhüllung von lebenswichtigen Strukturen oder Nähe zu diesen, Invasivität oder hohe Vaskularität der PN. Die Patienten bekamen an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus Ezmekly 2 mg/m^2 zweimal täglich oral verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität eintrat.

Insgesamt erhielten 58 erwachsene Patienten Ezmekly. Das mediane Alter war 34,5 Jahre (Bereich: 18 bis 69 Jahre); 85 % waren Kaukasier, 64 % waren weiblich, und 3,4 % waren älter als 65 Jahre. Ungefähr die Hälfte der Patienten (53 %) hatten bei Aufnahme in die Studie fortschreitende PN, bei 48 % befand sich der Tumor im Kopf, und 69 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Alle Patienten hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (90 %), Entstellung oder schwere Deformität (52 %) und motorische Funktionsstörung (40 %).

Insgesamt erhielten 56 pädiatrische Patienten Ezmekly; 57 % waren 2 bis 11 Jahre alt, und 43 % waren 12 bis 17 Jahre alt. Das mediane Alter war 10,0 Jahre (Bereich: 2 bis 17 Jahre); 66 % waren Kaukasier, und 54 % waren weiblich. Bei der Hälfte der Teilnehmer (50 %) befand sich der Tumor in Kopf und Hals, die meisten Patienten hatten bei Aufnahme in die Studie ein fortschreitendes PN (63 %), und 36 % hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff. Die Mehrzahl der Patienten (96 %) hatten signifikante Morbiditäten. Die am häufigsten berichteten Morbiditäten waren Schmerzen (70 %), Entstellung oder schwere Deformität (50 %) und motorische Funktionsstörung (27 %).

Der primäre Parameter für den Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), definiert als der Prozentsatz der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Rückbildung des Ziel-PN) oder das bestätigte partielle Ansprechen (≥ 20 % Reduktion des PN-Volumens, bestätigt bei nachfolgenden Tumorbeurteilungen ungefähr alle vier Zyklen innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase). Der Tumor-Ansprechstatus wurde durch eine verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independet central review, BICR) etwa alle vier Zyklen mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie (MRT)-Analyse beurteilt. Die objektive Ansprechrate wurde gemäß den Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien mit zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase beurteilt.

Ein sekundäres Wirksamkeitsziel war die Bestimmung der Ansprechdauer bei Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichten.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 7,8 Monate (Bereich: 4,0 Monate bis 19,0 Monate) für die erwachsene Kohorte und 7,9 Monate (Bereich: 4,1 Monate bis 18,8 Monate) für die pädiatrische Kohorte. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei keiner der Kohorten erreicht.

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse in der ReNeu-Studie

	Erwachsene Kohorte (N=58)	Pädiatrische Kohorte (N=56)
Bestätigte objektive Ansprechrate gemäß REiNS durch BICR[a, b] n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
95%-KI[c]	(29, 55)	(38, 65)
Bestätigtes vollständiges Ansprechen, n (%)	0	0
Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	24 (41 %)	29 (52 %)
Dauer des Ansprechens		
DoR ≥ 12 Monate[d]	21 (88 %)	26 (90 %)
DoR ≥ 24 Monate[d]	12 (50 %)	14 (48 %)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; BICR = verblindete unabhängige zentrale Prüfung (blinded independent central review); REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; DoR = Dauer des Ansprechens (duration of response)
[a] Bestätigtes objektives Ansprechen war definiert als zwei aufeinanderfolgende Bewertungen des partiellen Ansprechens oder vollständigen Ansprechens, beurteilt durch eine BICR innerhalb von 2–6 Monaten während der 24 Zyklen andauernden Behandlungsphase.
[b] Patienten, bei denen nach Baseline keine MRT-Beurteilung erfolgte oder kein bestätigtes objektives Ansprechen eintrat, wurden als Non-Responder behandelt.
[c] Mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
[d] Die Dauer des Ansprechens (Datenschnitt Juni 2024) wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren bewertet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMEA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Mirdametinib wurde bei gesunden Probanden, NF1-PN-Patienten und fortgeschrittenen Krebspatienten untersucht.

Resorption

Nach mehreren oralen Dosen von 2 mg/m^2 zweimal täglich betrug das geometrische Mittel [geometrischer % Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV)] der C_{max} und AUC_{last} bei erwachsenen Patienten mit NF1-PN 188 (52 %) ng/ml bzw. 431 (43 %) ng × h/ml. Nach oraler Verabreichung wurde ungefähr eine Stunde nach der Dosis die Steady-State-Spitzenkonzentration im Plasma (T_{max}) erreicht.

Wirkung von Nahrung
Bei gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 20 mg erhielten, führte die Gabe von Mirdametinib zusammen mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit zu einer um 43 % geringeren C_{max}, während die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the concentration-time curve, AUC) sich nicht signifikant veränderte (AUC_{inf} um 7 % verringert). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T_{max}) wurde um etwa 3 Stunden verzögert. Die Wirkung auf die C_{max} gilt aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Gesamtexposition nicht als klinisch relevant.

Verteilung

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 4 mg [^{14}C]Mirdametinib an gesunde Probanden betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Mirdametinib 255 l. Die Proteinbindung im humanen Plasma beträgt >99 %. Mirdametinib wird vorwiegend an humanes Serumalbumin gebunden (> 99 %). Die Bindung an saures α-1-Glykoprotein (AAG) lag im Bereich von 17,2 % bis 54,3 %. Der Blut-/Plasma-Quotient für Mirdametinib beträgt 0,61.

Biotransformation

Mirdametinib wird in hohem Maße per Glucuronidierung, Hydrolyse und Oxidation über Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt, was zu M22 (ein sekundärer O-Glucuronid-Metabolit) bzw. M15 (ein Carbonsäure-Metabolit) führt. Weniger als 10 % wird unverändert ausgeschieden.

Wechselwirkungen

Wirkung von Mirdametinib auf CYP450-Enzyme
In vitro sind Mirdametinib, M15 und M22 keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. Mirdametinib und M22 hemmen CYP2C8 oder CYP2C9 nicht. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8 und CYP2C9, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering. *In vitro* ist Mirdametinib kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Mirdametinib ist *in vitro* ein Induktor von CYP3A4, jedoch ist das Potenzial für eine CYP3A4-Induktion bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

Wirkung von Mirdametinib auf UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)
In vitro ist Mirdametinib kein Inhibitor der Isoformen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder UGT2B15 bei klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* war M15 kein Inhibitor der Isoformen UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 oder UGT2B17. M15 ist *in vitro* ein Inhibitor von UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, jedoch ist das Potenzial für eine Inhibition bei klinisch relevanten Konzentrationen gering.

Wirkung von Mirdametinib auf Arzneistofftransporter
In vitro hemmen Mirdametinib und M15 die Transporter BCRP (breast cancer resistance protein), P-Glykoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1oder MATE2K nicht.

In vitro hemmt M22 die Transporter P-gp, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K nicht. *In-vitro*-Studien zufolge hemmt M22 die Transporter BCRP, OATP1B1 und OATP2B1, jedoch kann die klinische Relevanz dieser Wirkungen aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der maximalen Plasmakonzentration und Proteinbindung von M22 nicht bestimmt werden.

In-vitro-Studien zufolge ist Mirdametinib ein Substrat für BCRP- und P-gp-Transporter und M15 ein Substrat für BCRP, allerdings sind sie wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

Elimination

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden nach einer Einzeldosis von 4 mg radiomarkiertem Mirdametinib 68 % der Dosis im Urin wiedergefunden (0,7 % unverändert), während 27 % sich im Fäzes befanden (8,7 % unverändert im Urin und in den Fäzes). Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 28 Stunden. Die scheinbare systemische Clearance (CL/F) beträgt 6,34 l/h.

Linearität

Die Mirdametinib-Expositionen, gemessen anhand von C_{max} und AUC_{tau}, erhöhten sich generell dosisproportional von 1 mg QD/ BID bis 30 mg BID. Eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Exposition wurde durch populationspharmakokinetische Analysen über den Dosisbereich von 1 mg bis 20 mg Mirdametinib BID verifiziert. Das mittlere Akkumulationsverhältnis reichte bei Dosisstufen von 1 bis 30 mg von 1,1 bis 1,9.

Steady-State-Konzentrationen bei Patienten mit NF1-PN werden nach wiederholter Gabe im Durchschnitt nach 6 Tagen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik haben das Alter (2 bis 86 Jahre), das Geschlecht und die ethnische Herkunft (72 % hellhäutig, 11 % schwarz oder afroamerikanisch und 12 % asiatisch) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Es liegen keine Daten vor für Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion und terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die auf eine leicht bis mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion hinweisen, nahmen an klinischen Studien mit Mirdametinib teil. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht oder mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt) sich nicht auf die Mirdametinib-Exposition auswirkt.

Leberfunktionsbeeinträchtigung
Es wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien an Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Gemäß populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtiger Leberfunktion bestehen keine relevanten Wirkungen auf die Exposition.

Kinder und Jugendliche
Das pharmakokinetische Profil bei Kindern ist dem von Erwachsenen ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität/Karzinogenität

Mirdametinib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) und in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten nicht genotoxisch, war jedoch im *In-vivo*-Mikrokerntest und *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest an Ratten nicht eindeutig. Ein potenzielles Genotoxizitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden.

Mirdametinib war bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag (3-fache humane Exposition) bei transgenen Mäusen nicht karzinogen. Da ein genotoxisches Risiko für den Menschen bei einer klinischen Exposition nicht ausgeschlossen werden konnte und die 2-jährige Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Dosen unter der klinischen Exposition durchgeführt wird, kann ein Karzinogenitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In bis zu 3 Monate laufenden Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Dosen unter der humanen Exposition an Ratten und Hunde traten die primären Toxizitäten aufgrund der MEK-Inhibition in der Haut und im Gastrointestinaltrakt auf. In der 3-monatigen Mirdametinib-Studie an Ratten zeigten Ratten bei Dosen, die in etwa der humanen Exposition entsprachen, Dysplasie in der Femur-Epiphysenfuge, metaphysäre Hypozellularität des Knochenmarks in Langknochen und metaphysäre Verdickung von Knochenbälkchen in Langknochen. Männliche Ratten waren für diese Wirkungen anfälliger. Diese Auswirkungen auf die Knochen wurden bei anderen Spezies (Hunde, Affen und Mäuse) nicht festgestellt. Die Reversibilität von Dysplasie der Epiphysenfuge wur-

de nicht untersucht. Bei Ratten wurden in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Dosen unter der humanen Exposition systemische Mineralisierung und okuläre Befunde (Kornealopazitäten und Atrophie oder Verdünnung des Hornhautepithels) beobachtet. Erhöhungen der Leberenzyme (Ratten) und hepatozelluläre Nekrose (Ratten, Mäuse und Hunde) wurden bei Expositionen ähnlich der klinischen Exposition beobachtet. In einer 2-wöchigen Studie an Meerkatzen (Cynomolgus) wurde Gallenblasen-Toxizität bei Expositionen von mehr als der 2,5-fachen humanen Exposition beobachtet.

Auswirkungen auf das ZNS wurden in der 3-monatigen Studie bei Hunden bei Expositionen der ca. 1,5-fachen humanen Exposition beobachtet. Diese Wirkungen bei Hunden, einschließlich Gleichgewichtseinschränkungen und Tremor, waren reversibel, und es lag keine mikroskopische Entsprechung vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten wirkte sich Mirdametinib mit einer Dosis bis zu 1,0 mg/kg/Tag (ungefähr entsprechend der humanen Exposition mit der empfohlenen Dosis, basierend auf der AUC) nicht auf die Paarungsleistung oder Fertilität beider Geschlechter aus. In einer 3-monatigen Toxikologiestudie mit wiederholter Gabe bei Ratten verursachte Mirdametinib eine Verringerung des Gewichts der Eierstöcke und eine Zunahme von Follikelzysten, einhergehend mit einem Rückgang der Gelbkörperanzahl bei Dosen ≥ 0,3 mg/kg/Tag (0,5-fache humane Exposition), sowie testikuläre Hypozellularität und eine Verringerung des Gewichts der Nebenhoden bei 1 mg/kg/Tag (2,1-fache humane Exposition).

In vorläufigen Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklungstoxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen induzierte die orale Verabreichung von Mirdametinib Postimplantationsverlust (Früh- und Spätresorptionen) und verringertes fetales Körpergewicht bei Expositionen unter den humanen Expositionen mit der empfohlenen Dosis. In der vorläufigen Studie an Ratten hatte ein einziger Fetus Extremitätenfehlbildungen bei 3,6-fachen Dosen der empfohlenen humanen Dosis. Definitive Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung sowie prä- und postnatale Studien wurden mit Mirdametinib nicht durchgeführt.

Phototoxizität

Mirdametinib war in einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest in Mausfibroblasten bei Konzentrationen, die signifikant höher als die klinischen Expositionen waren, uneindeutig und wurde nicht in der Haut oder den Augen von Ratten eingelagert, was darauf hindeutet, dass bei mit Mirdametinib behandelten Patienten ein geringes Phototoxizitätsrisiko besteht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O
Brillantblau FCF

Aufdruckfarbe

Kaliumhydroxid
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser
Schellack
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Hochdruckpolyethylen (HDPE) mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie aus Aluminium.

1 mg Hartkapseln befinden sich in einem Karton mit einer Flasche, die 42 Kapseln enthält.
2 mg Hartkapseln befinden sich in einem Karton mit einer Flasche, die 42 oder 84 Kapseln enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig