

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 1 mg, gélules

Ezmekly 2 mg, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Ezmekly 1 mg, gélules

Chaque gélule contient 1 mg de mirdamétinib.

Ezmekly 2 mg, gélules

Chaque gélule contient 2 mg de mirdamétinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Ezmekly 1 mg, gélules

Gélule de taille 3 (environ 16 mm × 6 mm), composée d'un corps opaque de couleur vert clair et d'une coiffe portant l'inscription « MIR 1 mg » à l'encre blanche.

Ezmekly 2 mg, gélules

Gélule de taille 1 (environ 19 mm × 7 mm), composée d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur cyan portant l'inscription « MIR 2 mg » à l'encre blanche.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ezmekly est indiqué en monothérapie pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Ezmekly doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

## Posologie

La dose recommandée d'Ezmekly est de 2 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC), administrée deux fois par jour (environ toutes les 12 heures) pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. La dose maximale est de 4 mg deux fois par jour (voir Tableau 1).

Pour les enfants âgés de 2 à < 6 ans et pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les gélules entières, Ezmekly est également disponible sous la forme de comprimés dispersibles de 1 mg qui peuvent être dissous dans l'eau. La dose recommandée pour les patients dont la SC est inférieure à 0,40 m<sup>2</sup> n'a pas été établie.

**Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de la surface corporelle**

| Surface corporelle (SC)    | Dose recommandée        |
|----------------------------|-------------------------|
| 0,40 à 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg deux fois par jour |
| 0,70 à 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg deux fois par jour |
| 1,05 à 1,49 m <sup>2</sup> | 3 mg deux fois par jour |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>      | 4 mg deux fois par jour |

### *Durée du traitement*

Le traitement par Ezmekly doit se poursuivre jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

### *Oubli de dose*

En cas d'oubli d'une dose d'Ezmekly, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

### *Vomissements*

En cas de vomissements après l'administration d'Ezmekly, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais poursuivre avec la prochaine dose prévue. Les vomissements doivent être pris en charge selon les indications cliniques, y compris avec l'utilisation d'antiémétiques.

### *Ajustements posologiques*

Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par Ezmekly peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les réductions posologiques recommandées sont indiquées dans le Tableau 2. Le traitement doit être définitivement interrompu chez les patients qui ne tolèrent pas Ezmekly après réduction de la dose.

**Tableau 2 : Réductions posologiques recommandées**

| Surface corporelle (SC)    | Réduction posologique  |      |
|----------------------------|------------------------|------|
|                            | Matin                  | Soir |
| 0,40 à 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg une fois par jour |      |
| 0,70 à 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg                   | 1 mg |
| 1,05 à 1,49 m <sup>2</sup> | 2 mg                   | 2 mg |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>      | 3 mg                   | 3 mg |

La prise en charge des patients qui présentent des effets indésirables associés à ce médicament est présentée dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables**

| <b>Gravité des effets indésirables<sup>a</sup></b>                                                                                                  | <b>Modification posologique recommandée pour Ezmekly</b>                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toxicité oculaire (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                          |
| Grade $\leq 2$                                                                                                                                      | Poursuivre le traitement. Des examens ophtalmologiques doivent être envisagés toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à amélioration.                                                                                            |
| Grade $\geq 3$                                                                                                                                      | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. En cas de résolution en $\leq 14$ jours, reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2). En cas de résolution en $> 14$ jours, envisager l'arrêt définitif du traitement. |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) asymptomatique                                                                          | Poursuivre le traitement. Effectuer un examen ophtalmologique toutes les 3 semaines jusqu'à résolution.                                                                                                                  |
| DEPR symptomatique                                                                                                                                  | Interrompre le traitement jusqu'à résolution. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                             |
| Occlusion de la veine rétinienne (OVR)                                                                                                              | Arrêter le traitement définitivement.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                          |
| Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de moins de 20 % par rapport aux valeurs initiales, et supérieure à la limite inférieure de la normale | Poursuivre le traitement.                                                                                                                                                                                                |
| Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de 10 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, et inférieure à la limite inférieure de la normale  | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| Diminution absolue de la FEVG de 20 % ou plus par rapport aux valeurs initiales                                                                     | Arrêter le traitement définitivement.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Toxicité cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                          |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 1 ou 2                                                                                         | Poursuivre le traitement.                                                                                                                                                                                                |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 2 ou 3 intolérable                                                                             | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 3 ou 4                                                                                         | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| <b>Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |
| De grade 2 ou 3 intolérable                                                                                                                         | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| De grade 4                                                                                                                                          | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2). Envisager l'arrêt du traitement.                                                                                          |

<sup>a</sup> CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 5.0

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données cliniques chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.1).

### *Insuffisance rénale*

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Ezmekly n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} \geq 15$  à  $< 30$  ml/min) ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale  $>$  à la limite supérieure de la normale [LSN] à  $1,5 \times \text{LSN}$  ou taux de bilirubine totale  $\leq \text{LSN}$  et taux d'aspartate aminotransférase [AST]  $> \text{LSN}$ ). Ezmekly n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Ezmekly chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Ezmekly est administré par voie orale.

Les gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les gélules d'Ezmekly doivent être avalées entières avec de l'eau. Pour garantir l'administration de la dose complète, les gélules ne doivent pas être mâchées, cassées ou ouvertes.

Pour les enfants âgés de 2 à  $< 6$  ans et pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les gélules entières, Ezmekly est également disponible sous la forme de comprimés dispersibles de 1 mg, dispersibles dans l'eau. Pour le mode d'administration d'Ezmekly en comprimés dispersibles, se reporter au RCP correspondant.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Toxicité oculaire

Il doit être recommandé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des cas d'OVR (occlusion de la veine rétinienne) et de DEPR (détachement de l'épithélium pigmentaire de la rétine) ont été fréquemment rapportés chez des patients adultes recevant Ezmekly dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.8).

Un examen ophtalmologique complet est nécessaire chez les enfants, les adolescents et les adultes avant l'instauration du traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et à chaque signalement par le patient de l'apparition ou de l'aggravation de troubles visuels, comme une vision floue. En cas d'effets indésirables oculaires, le traitement par mirdamétinib doit être interrompu, avant de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement selon la gravité de l'effet indésirable. En cas de diagnostic d'OVR, le traitement par mirdamétinib doit être définitivement arrêté. En cas de diagnostic de DEPR symptomatique, le traitement par mirdamétinib doit être interrompu jusqu'à résolution, puis repris à une dose réduite. Chez les patients ayant reçu un diagnostic de DEPR sans diminution de l'acuité visuelle, le traitement peut être poursuivi, mais un examen ophtalmologique doit être effectué toutes les 3 semaines jusqu'à résolution (voir rubrique 4.2).

### Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Une diminution asymptomatique de la FEVG  $\geq 10$  % par rapport aux valeurs initiales est survenue chez 16 % des patients adultes et 27 % des patients pédiatriques de l'étude ReNeu. Tous les cas de diminution de la FEVG observés chez les patients adultes ou pédiatriques dans le cadre des études cliniques étaient asymptomatiques (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant un antécédent d'altération de la FEVG ou une fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement n'ont pas été étudiés. La FEVG doit être évaluée par échocardiographie avant l'instauration du traitement afin d'établir les valeurs initiales, tous les 3 mois pendant la première année, et selon les indications cliniques par la suite. Avant de débiter le traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection supérieure à la LIN de l'établissement.

Une diminution de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

### Toxicité cutanée

Des effets indésirables cutanés, y compris un rash (dermatite acnéiforme et rash non acnéiforme), une sécheresse cutanée, un prurit, un eczéma et des modifications des cheveux ou des poils ont été rapportés dans l'étude ReNeu (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent contacter leur médecin ou infirmier/ère en cas de réactions cutanées. Des soins de soutien, comme l'utilisation de crèmes émollientes, doivent être mis en place dès les premiers signes de toxicité cutanée. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, la dose de mirdamétinib doit être réduite ou le traitement doit être temporairement ou définitivement interrompu (voir rubrique 4.2).

### Risque cancérogène

Un risque cancérogène potentiel chez l'homme n'est pas exclu aux doses utilisées en clinique (voir rubrique 5.3).

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes et les hommes

Le mirdamétinib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubriques 4.5 et 4.6). Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une méthode de contraception efficace.

### Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Cela signifie que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée (voir rubrique 5.2).

### Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du mirdamétinib

Des études *in vitro* ont montré que le mirdamétinib est métabolisé par plusieurs enzymes, des uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT) et des carboxylestérases (CES). Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'un inducteur et d'un inhibiteur puissants de ces enzymes. Il faut donc faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de mirdamétinib et de médicaments connus pour induire ou inhiber ces enzymes : probénécide, diclofénac (inhibiteurs de l'UGT), rifampicine (inducteur de l'UGT) (voir rubrique 5.2).

## Effets du mirdamétinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

### *Contraceptifs hormonaux*

L'effet du mirdamétinib sur l'exposition aux contraceptifs hormonaux à action systémique n'a pas été évalué. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire doit être recommandée aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique (voir rubrique 4.6).

## Effets des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le mirdamétinib

Il n'est pas attendu que l'association du mirdamétinib avec des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> soit cliniquement significative, car la dissolution du mirdamétinib n'est pas dépendante du pH. Ezmekly peut être utilisé sans restriction de façon concomitante avec des médicaments modifiant le pH gastrique (c.-à-d. des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et des inhibiteurs de la pompe à protons).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes et les hommes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement par Ezmekly, car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur le fœtus. Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement. Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant respectivement 6 mois et 3 mois après la prise de la dernière dose. L'effet du mirdamétinib sur l'exposition aux contraceptifs hormonaux à action systémique n'a pas été évalué. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire doit être recommandée aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique.

### Grossesse

Les données sur l'utilisation du mirdamétinib chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Ezmekly ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant Ezmekly tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ne sait pas si le mirdamétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné que le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Ezmekly et repris uniquement une semaine après la prise de la dernière dose.

### Fertilité

D'après les résultats obtenus chez l'animal, Ezmekly peut altérer la fertilité des mâles et des femelles aptes à procréer. La réversibilité des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez les animaux n'est pas connue (voir rubrique 5.3). On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet du mirdamétinib sur la fertilité humaine. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ezmekly peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue et de vision trouble ont été rapportés pendant le traitement par mirdamétinib (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble de patients adultes atteints de NF1, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, ont été les suivants : dermatite acnéiforme (83 %), diarrhée (55 %), nausées (55 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (47 %), douleur musculosquelettique (41 %), vomissements (37 %) et fatigue (36 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez > 1 patient adulte étaient les suivants : dermatite acnéiforme, diarrhée, nausées, rash et vomissements. Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés : douleur abdominale (3 %), douleur musculosquelettique (1,3 %) et occlusion de la veine rétinienne (1,3 %).

Dans l'ensemble de patients pédiatriques atteints de NF1, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, ont été les suivants : créatine phosphokinase sanguine augmentée (59 %), diarrhée (53 %), dermatite acnéiforme (43 %), douleur musculosquelettique (41 %), douleur abdominale (40 %), vomissements (40 %) et céphalées (36 %). L'effet indésirable grave suivant a été rapporté : douleur musculosquelettique (1,7 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité du mirdamétinib a été réalisé à partir de l'évaluation des données de sécurité combinées d'une population de 75 patients adultes et 58 patients pédiatriques ayant reçu une dose de 2 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Cet ensemble de patients comprenait 114 patients (58 adultes et 56 enfants) de l'étude ReNeu (étude pivot) et 19 patients (17 adultes et 2 enfants) de l'étude NF-106.

Dans l'ensemble des patients adultes (N = 75), la durée totale médiane du traitement par mirdamétinib était de 18,7 mois (intervalle : de 0,4 à 45,6 mois).

Dans l'ensemble des patients pédiatriques (N = 58, y compris 32 patients âgés de ≥ 2 ans à 11 ans), la durée totale médiane du traitement par mirdamétinib était de 21,9 mois (intervalle : de 1,6 à 40,1 mois).

Le Tableau 4 présente les effets indésirables identifiés dans la population d'analyse de la sécurité.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4. Effets indésirables rapportés dans la population d'analyse de la sécurité**

| SOC MedDRA                    | Terme MedDRA | Ensemble de patients adultes (N = 75) |                                                   | Ensemble de patients pédiatriques (N = 58) |                                                   |
|-------------------------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                               |              | Fréquence globale (tous grades CTCAE) | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus | Fréquence globale (tous grades CTCAE)      | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus |
| Infections et infestations    | Périonyxis   | Fréquent (3 %)                        | -                                                 | Très fréquent (33 %)                       | -                                                 |
| Affections du système nerveux | Céphalées    | Très fréquent (16 %)                  | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (36 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |

| SOC MedDRA                                             | Terme MedDRA                                                | Ensemble de patients adultes (N = 75) |                                                   | Ensemble de patients pédiatriques (N = 58) |                                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                        |                                                             | Fréquence globale (tous grades CTCAE) | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus | Fréquence globale (tous grades CTCAE)      | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus |
| Affections oculaires                                   | Vision trouble                                              | Fréquent (9 %)                        | -                                                 | Fréquent (7 %)                             | -                                                 |
|                                                        | Occlusion de la veine rétinienne                            | Fréquent (3 %)                        | Fréquent (1 %)                                    | -                                          | -                                                 |
|                                                        | DEPR (détachement de l'épithélium pigmentaire de la rétine) | Fréquent (1 %)                        | -                                                 | -                                          | -                                                 |
| Affections gastro-intestinales                         | Diarrhée                                                    | Très fréquent (55 %)                  | -                                                 | Très fréquent (53 %)                       | Fréquent (5 %)                                    |
|                                                        | Nausées                                                     | Très fréquent (55 %)                  | -                                                 | Très fréquent (29 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Vomissements                                                | Très fréquent (37 %)                  | -                                                 | Très fréquent (40 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Douleur abdominale <sup>a</sup>                             | Très fréquent (20 %)                  | Fréquent (4 %)                                    | Très fréquent (40 %)                       | Fréquent (3 %)                                    |
|                                                        | Constipation                                                | Très fréquent (19 %)                  | -                                                 | Très fréquent (10 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Bouche sèche                                                | Fréquent (7 %)                        | -                                                 | -                                          | -                                                 |
|                                                        | Stomatite <sup>b</sup>                                      | Fréquent (5 %)                        | -                                                 | Très fréquent (19 %)                       | -                                                 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané          | Dermatite acnéiforme                                        | Très fréquent (83 %)                  | Fréquent (7 %)                                    | Très fréquent (43 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                                        | Rash <sup>c</sup>                                           | Très fréquent (17 %)                  | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (33 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                                        | Sécheresse cutanée                                          | Très fréquent (13 %)                  | -                                                 | Très fréquent (17 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Alopécie                                                    | Très fréquent (12 %)                  | -                                                 | Très fréquent (14 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Prurit                                                      | Très fréquent (13 %)                  | -                                                 | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Eczéma                                                      | Fréquent (3 %)                        | -                                                 | Très fréquent (14 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Couleur des cheveux ou des poils modifiée                   | Fréquent (1 %)                        | -                                                 | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                        | Texture anormale des cheveux ou des poils                   | Fréquent (1 %)                        | -                                                 | Fréquent (5 %)                             | -                                                 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Douleur musculosquelettique <sup>d</sup>                    | Très fréquent (41 %)                  | Fréquent (7 %)                                    | Très fréquent (41 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |

| SOC MedDRA                                              | Terme MedDRA                              | Ensemble de patients adultes (N = 75) |                                                   | Ensemble de patients pédiatriques (N = 58) |                                                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                         |                                           | Fréquence globale (tous grades CTCAE) | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus | Fréquence globale (tous grades CTCAE)      | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue                                   | Très fréquent (36 %)                  | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Œdème périphérique <sup>e</sup>           | Très fréquent (12 %)                  | -                                                 | Fréquent (5 %)                             | -                                                 |
| Investigations                                          | Créatine phosphokinase sanguine augmentée | Très fréquent (47 %)                  | Fréquent (3 %)                                    | Très fréquent (59 %)                       | Fréquent (5 %)                                    |
|                                                         | AST augmentée                             | Très fréquent (16 %)                  | -                                                 | Fréquent (9 %)                             | -                                                 |
|                                                         | Phosphatase alcaline sanguine augmentée   | Très fréquent (14 %)                  | -                                                 | Très fréquent (24 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Fraction d'éjection diminuée              | Très fréquent (12 %)                  | -                                                 | Très fréquent (26 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                                         | Neutrophiles diminués                     | Fréquent (8 %)                        | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (30 %)                       | Très fréquent (11 %)                              |
|                                                         | Numération des leucocytes diminuée        | Fréquent (7 %)                        | -                                                 | Très fréquent (39 %)                       | -                                                 |
|                                                         | ALT augmentée                             | Fréquent (7 %)                        | -                                                 | Très fréquent (21 %)                       | -                                                 |

<sup>a</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

<sup>b</sup> Le terme « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale et l'ulcère aphteux.

<sup>c</sup> Le terme « rash » comprend le rash, le rash maculopapuleux, le rash pustuleux, le rash érythémateux, le rash papuleux, l'exfoliation cutanée, la papule, le rash maculeux et le rash prurigineux.

<sup>d</sup> Le terme « douleur musculosquelettique » comprend la douleur musculosquelettique, la myalgie, les extrémités douloureuses, la dorsalgie, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur cervicale, la douleur thoracique non cardiaque, l'arthralgie et la douleur osseuse.

<sup>e</sup> Le terme « œdème périphérique » comprend l'œdème périphérique et le gonflement périphérique.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Toxicité oculaire*

Dans l'étude ReNeu, 3 % des patients adultes ont présenté une occlusion de la veine rétinienne (OVR) et 1,7 % d'entre eux ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une OVR de grade 3. Un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) de grade 1 asymptomatique a été observé chez 1,7 % des patients et pris en charge sans modification de la dose. Une vision trouble a été rapportée par 12 % des patients adultes. Le délai médian d'apparition de la toxicité oculaire chez les adultes était de 147 jours. Le délai médian de résolution était de 267 jours. Parmi ces patients adultes, 38 % ont rapporté une résolution de leur toxicité oculaire, tandis que 25 % ont rapporté une résolution des événements avec séquelles.

Une vision trouble a été rapportée par 7 % des patients pédiatriques. Le délai médian d'apparition de la vision trouble chez les patients pédiatriques était de 161 jours. Le délai médian de résolution était de 29 jours. Tous les patients pédiatriques ont rapporté une résolution des événements de vision trouble (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)*

Dans l'étude ReNeu, une diminution asymptomatique de la FEVG a été observée chez 16 % des patients adultes. Parmi ces patients, un seul a présenté une FEVG < 50 % ayant entraîné l'interruption du traitement, suivie d'un retour à la normale. Parmi les autres patients adultes ayant présenté une diminution de la FEVG, 5 cas ont conduit à une interruption du traitement et 1 cas a conduit à une réduction de la dose. Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG chez les adultes était de 70 jours. La diminution de la FEVG s'est résolue chez 89 % des patients adultes.

Dans l'étude ReNeu, une diminution asymptomatique de la FEVG a été observée chez 27 % des patients pédiatriques. Parmi ces patients, un a présenté une FEVG < 50 % qui est revenue à des valeurs normales sans modification de la dose. Un patient a présenté une diminution de la FEVG de grade 3 qui s'est résolue sans modification de la dose et un autre patient a présenté une diminution de la FEVG de grade 2 ayant nécessité l'interruption du traitement. Les 12 autres patients ont présenté une diminution de la FEVG de grade 2 n'ayant nécessité aucune mesure à l'égard du traitement à l'étude. Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG chez les patients pédiatriques était de 132 jours. La diminution de la FEVG s'est résolue chez 67 % des patients pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Toxicité cutanée*

Dans l'étude ReNeu, une dermatite acnéiforme et un rash non acnéiforme ont été observés chez 90 % des patients adultes. Une dermatite acnéiforme de grade 3 et d'autres types de rash ont été observés chez 9 % et 1,7 % des patients adultes, respectivement. Les cas de rash ont entraîné un arrêt du traitement chez 10 % des adultes et des réductions de dose chez 10 % des adultes. Le délai médian d'apparition du rash chez les patients adultes était de 9 jours. Le délai médian de résolution était de 115 jours. Parmi ces patients adultes, 33 (64 %) ont rapporté une résolution du rash, 3 (6 %) ont rapporté une résolution avec séquelles, et 8 (15 %) ont rapporté une résolution au cours du rash.

Dans l'étude ReNeu, une dermatite acnéiforme et un rash non acnéiforme ont été observés chez 70 % des patients pédiatriques. Une dermatite acnéiforme et un rash non acnéiforme de grade 3 ont été observés chez 1,8 % et 1,8 % des patients, respectivement. Les cas de rash ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des patients pédiatriques et des réductions de dose chez 4 % des patients pédiatriques. La dermatite acnéiforme a été plus fréquente chez les patients âgés de 12 à 17 ans, tandis que les autres types de rash ont été plus fréquents chez les patients âgés de 2 à 11 ans. Le délai médian d'apparition du rash chez les patients pédiatriques était de 15 jours. Le délai médian de résolution était de 155 jours. Parmi ces patients pédiatriques, 27 (69 %) ont rapporté une résolution du rash et 3 (8 %) ont rapporté une résolution en cours du rash (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Douleur musculosquelettique*

Dans l'étude ReNeu, une douleur musculosquelettique (y compris douleur musculosquelettique, myalgie, extrémités douloureuses, dorsalgie, douleur thoracique musculosquelettique, douleur cervicale, douleur thoracique non cardiaque, arthralgie et douleur osseuse) a été rapportée chez 41 % des patients adultes et 41 % des patients pédiatriques. Les médicaments concomitants utilisés pour traiter la douleur musculosquelettique comprenaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des analgésiques non-opioïdes et des glucocorticoïdes. La douleur musculosquelettique doit être traitée selon les indications cliniques.

#### *Augmentation des taux d'AST et d'ALT*

Dans l'étude ReNeu, des augmentations des taux d'ALT ont été observées chez 9 % des patients adultes et 21 % des patients pédiatriques. De même, des augmentations des taux d'AST ont été observées chez 18 % des patients adultes et 9 % des patients pédiatriques. Tous les événements ont été d'intensité légère à modérée, aucun événement de grade 3 n'ayant été rapporté. Les augmentations des taux d'ALT et d'AST n'ont pas entraîné de réduction de dose ou d'interruption temporaire ou

définitive du traitement. Les augmentations des taux d'ALT et d'AST doivent être surveillées et prises en charge selon les indications cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effet indésirable, et ils doivent bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance appropriée si nécessaire. La dialyse est inefficace en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; inhibiteurs de la protéine kinase activée par les mitogènes (MEK), code ATC : L01EE05

#### Mécanisme d'action

Le mirdamétinib est un inhibiteur sélectif non compétitif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2. Le mirdamétinib bloque l'activité des protéines MEK et la voie RAS (*rat sarcoma*)-RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*)-MEK. L'inhibition des protéines MEK bloque ainsi la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK (*extracellular related kinase*) est activée.

#### Efficacité clinique

L'efficacité du mirdamétinib a été évaluée chez 114 patients dans l'étude ReNeu, une étude de phase II multicentrique, ouverte, à un seul bras, portant sur des patients âgés de  $\geq 2$  ans présentant des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 à l'origine d'une morbidité significative. Un NFP qualifié d'inopérable est un NFP qui ne peut pas être complètement réséqué chirurgicalement sans risque de morbidité importante du fait d'un englobement de structures vitales ou de leur proximité, de son caractère invasif ou d'une vascularisation importante du NFP. Les patients ont reçu Ezmekly à la dose de 2 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Un total de 58 patients adultes ont reçu Ezmekly. L'âge médian des patients était de 34,5 ans (intervalle : de 18 à 69 ans), 85 % étaient caucasiens, 64 % étaient des femmes et 3,4 % avaient plus de 65 ans. Environ la moitié des patients (53 %) présentaient un NFP progressif à l'inclusion dans l'étude, 48 % présentaient une tumeur localisée au niveau de la tête et du cou et 69 % avaient déjà subi une intervention chirurgicale. Tous les patients présentaient des morbidités significatives. Les morbidités les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : douleur (90 %), défiguration ou difformité majeure (52 %) et déficit moteur (40 %).

Un total de 56 patients pédiatriques ont reçu Ezmekly ; 57 % étaient âgés de 2 à 11 ans et 43 % étaient âgés de 12 à 17 ans. L'âge médian des patients était de 10,0 ans (intervalle : de 2 à 17 ans), 66 % étaient caucasiens et 54 % étaient des filles. La moitié des participants (50 %) présentaient une tumeur localisée au niveau de la tête et du cou, la plupart (63 %) présentaient un NFP progressif à l'inclusion dans l'étude et 36 % avaient déjà subi une intervention chirurgicale. La plupart des patients (96 %)

présentaient des morbidités significatives. Les morbidités les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : douleur (70 %), défiguration ou difformité majeure (50 %) et déficit moteur (27 %).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée, défini par le pourcentage de patients présentant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle confirmée (réduction  $\geq 20$  % du volume du NFP, confirmée lors d'évaluations tumorales ultérieures réalisées tous les 4 cycles environ, dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles). Le statut de la réponse tumorale a été évalué par examen central indépendant en aveugle tous les 4 cycles environ au moyen d'une analyse volumétrique par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le taux de réponse objective a été évalué d'après les critères REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) avec deux évaluations consécutives de la réponse partielle ou complète par examen central indépendant en aveugle dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles.

Un objectif secondaire de l'efficacité était de déterminer la durée de la réponse pour les patients ayant obtenu une réponse objective confirmée.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le Tableau 5. Le délai moyen d'obtention de la réponse était de 7,8 mois (intervalle : de 4,0 mois à 19,0 mois) pour la cohorte adulte et de 7,9 mois (intervalle : de 4,1 mois à 18,8 mois) pour la cohorte pédiatrique. La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucune des deux cohortes.

**Tableau 5. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude ReNeu**

|                                                                                                                                     | <b>Patients adultes<br/>(N = 58)</b> | <b>Patients pédiatriques<br/>(N = 56)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Taux de réponse objective confirmée d'après les critères REiNS par examen central indépendant en aveugle<sup>a,b</sup> n (%)</b> | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                                 |
| IC à 95 % <sup>c</sup>                                                                                                              | (29 ; 55)                            | (38 ; 65)                                 |
| Réponse complète confirmée, n (%)                                                                                                   | 0                                    | 0                                         |
| Réponse partielle confirmée, n (%)                                                                                                  | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                                 |
| <b>Durée de la réponse</b>                                                                                                          |                                      |                                           |
| DR $\geq 12$ mois <sup>d</sup>                                                                                                      | 21 (88 %)                            | 26 (90 %)                                 |
| DR $\geq 24$ mois <sup>d</sup>                                                                                                      | 12 (50 %)                            | 14 (48 %)                                 |

Abréviations : DR : durée de réponse ; IC : intervalle de confiance ; REiNS : *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*.

<sup>a</sup> La réponse objective confirmée a été définie comme deux évaluations consécutives de réponse partielle ou de réponse complète selon un examen central indépendant en aveugle dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles.

<sup>b</sup> Les patients qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par IRM après l'entrée dans l'étude, ou ceux qui n'ont pas présenté de réponse objective confirmée, ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

<sup>c</sup> Calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> La durée de la réponse (date limite des données : juin 2024) a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du mirdamétinib a été étudiée chez des sujets sains, des patients atteints de NFP liés à la NF1 et des patients atteints de cancer avancé.

### Absorption

Après l'administration par voie orale de doses multiples de 2 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, la moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en %) de la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et de l'aire sous la courbe à la dernière concentration quantifiable (ASC<sub>last</sub>) chez les participants adultes atteints de NFP liés à la NF1 étaient respectivement de 188 (52 %) ng/ml et de 431 (43 %) ng × h/ml. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre (T<sub>max</sub>) ont été observées environ une heure après l'administration orale de mirdamétinib.

### *Effet de la nourriture*

Chez des sujets adultes sains ayant reçu une dose unique de 20 mg, l'administration de mirdamétinib avec un repas à forte teneur en lipides et en calories a entraîné une diminution de 43 % de la C<sub>max</sub>, tandis que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) n'a pas été modifiée de manière significative (l'ASC<sub>inf</sub> a diminué de 7 %). Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T<sub>max</sub>) a été retardé d'environ 3 heures. L'effet sur la C<sub>max</sub> n'est pas considéré comme cliniquement pertinent en raison de l'absence d'effet sur l'exposition globale.

### Distribution

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 4 mg de [<sup>14</sup>C]mirdamétinib à des sujets sains, le volume apparent moyen de distribution du mirdamétinib était de 255 l. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est > 99 %. Le mirdamétinib se lie principalement à l'albumine sérique humaine (> 99 %). La liaison à l'α-1 glycoprotéine acide (AGA) variait de 17,2 % à 54,3 %. Le rapport sang/plasma du mirdamétinib est de 0,61.

### Biotransformation

Le mirdamétinib est fortement métabolisé par glucuronidation, hydrolyse et oxydation via les enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT) et carboxylestérases (CES), qui génèrent respectivement M22 (un métabolite O-glucuronide secondaire) et M15 (un métabolite acide carboxylique). Moins de 10 % sont excrétés sous forme inchangée.

### Interactions

#### *Effet du mirdamétinib sur les enzymes CYP450*

*In vitro*, le mirdamétinib et les métabolites M15 et M22 ne sont pas des inhibiteurs des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. Le mirdamétinib et le métabolite M22 n'inhibent pas le CYP2C8 ou le CYP2C9. Le métabolite M15 est un inhibiteur des CYP2C8 et CYP2C9 *in vitro*, mais le potentiel d'inhibition est faible aux concentrations thérapeutiques. *In vitro*, le mirdamétinib n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Le mirdamétinib est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*, mais le potentiel d'induction du CYP3A4 par le mirdamétinib est faible aux concentrations thérapeutiques.

#### *Effet du mirdamétinib sur l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT)*

*In vitro*, le mirdamétinib n'est pas un inhibiteur des isoformes UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou UGT2B15 aux concentrations thérapeutiques. *In vitro*, le métabolite M15 n'était pas un inhibiteur des isoformes UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ou UGT2B17. Le métabolite M15 est un inhibiteur des UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7 *in vitro*, mais le potentiel d'inhibition est faible aux concentrations thérapeutiques.

### *Effet du mirdamétinib sur les transporteurs de médicaments*

*In vitro*, le mirdamétinib et le métabolite M15 n'inhibent pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, la MATE1 ou la MATE2K.

*In vitro*, le métabolite M22 n'inhibe pas la P-gp, l'OATP1B3, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, la MATE1 ou la MATE2K. D'après des études *in vitro*, le métabolite M22 inhibe la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP2B1, mais la pertinence clinique de ces effets ne peut être établie en raison d'incertitudes concernant les concentrations plasmatiques maximales du métabolite M22 et sa liaison aux protéines plasmatiques.

D'après des études *in vitro*, le mirdamétinib est un substrat des transporteurs BCRP et P-gp et M15 est un substrat du transporteur BCRP, mais il n'est pas attendu que ces effets aient une traduction clinique.

### Élimination

Chez les sujets adultes sains, après l'administration d'une dose unique de 4 mg de mirdamétinib radiomarké, 68 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (0,7 % sous forme inchangée) et 27 % ont été retrouvés dans les fèces (8,7 % sous forme inchangée dans les urines et les fèces). La demi-vie terminale moyenne est de 28 heures. La clairance systémique apparente (Cl/F) est de 6,34 l/h.

### Linéarité

Les expositions au mirdamétinib, mesurées par la  $C_{max}$  et l' $ASC_{tau}$ , ont généralement augmenté proportionnellement à la dose entre 1 mg 1 fois par jour ou 2 fois par jour et 30 mg 2 fois par jour. L'existence d'une relation linéaire entre la dose et l'exposition a été vérifiée au moyen d'analyses pharmacocinétiques de population dans l'intervalle de doses de 1 mg à 20 mg de mirdamétinib deux fois par jour. Le ratio d'accumulation moyen variait de 1,1 à 1,9 pour des doses allant de 1 à 30 mg.

Les concentrations à l'état d'équilibre chez les patients atteints de NFP liés à la NF1 sont atteintes environ 6 jours en moyenne après l'administration répétée.

### Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (de 2 à 86 ans), le sexe et la race (72 % de race blanche, 11 % noire ou afro-américaine et 12 % asiatique) n'ont pas une incidence significative sur la pharmacocinétique du mirdamétinib.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale (IRT).

Les études cliniques sur le mirdamétinib ont inclus des patients qui présentaient une clairance de la créatinine évocatrice d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de population suggère qu'une insuffisance rénale légère ou modérée (estimée par la clairance de la créatinine) n'a pas d'incidence sur l'exposition au mirdamétinib.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les analyses pharmacocinétiques de population réalisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère n'indiquent pas d'effets significatifs sur l'exposition.

#### *Population pédiatrique*

Le profil pharmacocinétique chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### Génotoxicité/cancérogenèse

Le mirdamétinib n'a pas été génotoxique dans un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) ou dans un test d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro*, mais un potentiel génotoxique équivoque a été observé dans le test du micronoyau *in vivo* et dans le test d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez le rat. Un risque génotoxique chez l'homme n'a pas pu être exclu aux doses utilisées en clinique.

Le mirdamétinib n'a pas été cancérogène chez les souris transgéniques à une dose de 5 mg/kg/jour (3 fois l'exposition humaine). Étant donné qu'un risque génotoxique chez l'homme n'a pas pu être exclu aux doses utilisées en clinique et que l'étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat a été réalisée à des expositions inférieures aux doses utilisées en clinique, un risque cancérogène n'a pas pu être exclu.

#### Toxicité à doses répétées

Dans les études de toxicité orale à doses répétées menées pendant jusqu'à 3 mois chez le rat et le chien, les principales toxicités dues à l'inhibition de MEK ont concerné la peau et le tube digestif à des doses inférieures à l'exposition humaine. Dans l'étude de 3 mois menée chez le rat avec le mirdamétinib à des doses à peu près équivalentes à l'exposition humaine, les rats ont présenté une dysplasie de la plaque de croissance épiphysaire fémorale, une hypocellularité de la moelle osseuse des métaphyses des os longs et un épaississement de l'os trabéculaire des métaphyses des os longs. Les rats mâles ont été plus sensibles à ces effets. Ces effets osseux n'ont pas été observés dans d'autres espèces (chiens, singes ou souris). La réversibilité de la dysplasie de la plaque de croissance épiphysaire n'a pas été évaluée. Chez le rat, une minéralisation systémique et des problèmes oculaires (opacités cornéennes et atrophie ou amincissement de l'épithélium cornéen) ont été observés dans des études de toxicité à doses répétées à des doses inférieures à l'exposition humaine. Des cas d'augmentations des enzymes hépatiques (rats) et de nécrose hépatocellulaire (rats, souris et chiens) ont été observés à des expositions similaires à l'exposition clinique. Dans une étude de 2 semaines menées chez des singes cynomolgus, une toxicité de la vésicule biliaire a été observée à des expositions > 2,5 fois l'exposition humaine.

Des effets sur le SNC ont été observés chez le chien dans le cadre de l'étude de 3 mois à des expositions environ 1,5 fois supérieures à l'exposition humaine ; ces effets observés chez le chien, y compris les troubles de l'équilibre et les tremblements, étaient réversibles et aucune corrélation microscopique n'a été établie.

#### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité menée chez le rat mâle et femelle, le mirdamétinib à une dose ne dépassant pas 1,0 mg/kg/jour (à peu près équivalente à l'exposition humaine, à la dose recommandée sur la base de l'ASC) n'a pas affecté la performance d'accouplement ou la fertilité chez les deux sexes. Dans une étude de toxicologie à doses répétées de 3 mois chez le rat, le mirdamétinib a entraîné une diminution du poids des ovaires et une augmentation des kystes folliculaires associées à des diminutions du nombre de corps jaunes à des doses  $\geq 0,3$  mg/kg/jour (0,5 fois l'exposition humaine), ainsi qu'une hypocellularité des testicules et une diminution du poids des épididymes à la dose de 1 mg/kg/jour (2,1 fois l'exposition humaine).

Dans des études préliminaires de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez des rates et des lapines gravides, l'administration orale de mirdamétinib a entraîné une perte post-implantation (résorptions précoces et tardives) et une diminution du poids des fœtus à des expositions inférieures à l'exposition humaine à la dose recommandée. Dans l'étude préliminaire chez le rat, un seul fœtus a présenté des malformations des extrémités à des doses 3,6 fois supérieures à la dose recommandée chez l'homme. Aucune étude définitive n'a été réalisée avec le mirdamétinib sur le développement embryo-fœtal et sur le développement pré- et postnatal.

#### Phototoxicité

Une étude de phototoxicité *in vitro* sur des fibroblastes de souris a généré des résultats équivoques pour le mirdamétinib à des concentrations significativement plus élevées que les expositions cliniques. Étant donné que le mirdamétinib n'a pas été retrouvé dans la peau ou les yeux des rats, il existe un faible risque de phototoxicité chez les patients prenant ce médicament.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E572)

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine (E441)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Bleu brillant (E133)

#### Encre d'impression

Hydroxyde de potassium (E525)  
Propylèneglycol (E1520)  
Eau purifiée  
Gomme laque (E904)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

42 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) doté d'un opercule en aluminium scellé par induction, avec une fermeture de sécurité enfants.

Les gélules de 1 mg sont présentées dans une boîte contenant un flacon de 42 gélules.

Les gélules de 2 mg sont présentées dans une boîte contenant un flacon de 42 ou de 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/003

EU/1/25/1950/004

EU/1/25/1950/005

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 juillet 2025

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ezmekly 1 mg, comprimés dispersibles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 1 mg de mirdamétinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé dispersible ovale, blanc à blanc cassé (d'environ 6 mm × 9 mm), avec la lettre « S » gravée sur une face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ezmekly est indiqué en monothérapie pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ezmekly doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

#### Posologie

La dose recommandée d'Ezmekly est de 2 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC), administrée deux fois par jour (environ toutes les 12 heures) pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. La dose maximale est de 4 mg deux fois par jour (voir Tableau 1).

Ezmekly est également disponible sous forme de gélules. Il est recommandé d'utiliser les comprimés dispersibles chez les enfants âgés de 2 à < 6 ans et chez les adultes qui ne sont pas en mesure d'avaler les gélules entières. La dose recommandée pour les patients dont la SC est inférieure à 0,40 m<sup>2</sup> n'a pas été établie.

**Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de la surface corporelle**

| Surface corporelle (SC)    | Dose recommandée        |
|----------------------------|-------------------------|
| 0,40 à 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg deux fois par jour |
| 0,70 à 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg deux fois par jour |
| 1,05 à 1,49 m <sup>2</sup> | 3 mg deux fois par jour |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>      | 4 mg deux fois par jour |

### *Durée du traitement*

Le traitement par Ezmekly doit se poursuivre jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

### *Oubli de dose*

En cas d'oubli d'une dose d'Ezmekly, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

### *Vomissements*

En cas de vomissements après l'administration d'Ezmekly, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais poursuivre avec la prochaine dose prévue. Les vomissements doivent être pris en charge selon les indications cliniques, y compris avec l'utilisation d'antiémétiques.

### *Ajustements posologiques*

Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par Ezmekly peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les réductions posologiques recommandées sont indiquées dans le Tableau 2. Le traitement doit être définitivement interrompu chez les patients qui ne tolèrent pas Ezmekly après une réduction de la dose.

**Tableau 2 : Réductions posologiques recommandées**

| Surface corporelle (SC)    | Réduction posologique  |      |
|----------------------------|------------------------|------|
|                            | Matin                  | Soir |
| 0,40 à 0,69 m <sup>2</sup> | 1 mg une fois par jour |      |
| 0,70 à 1,04 m <sup>2</sup> | 2 mg                   | 1 mg |
| 1,05 à 1,49 m <sup>2</sup> | 2 mg                   | 2 mg |
| ≥ 1,50 m <sup>2</sup>      | 3 mg                   | 3 mg |

La prise en charge des patients qui présentent des effets indésirables associés à ce médicament est présentée dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables**

| <b>Gravité des effets indésirables<sup>a</sup></b>                                                                                                 | <b>Modification posologique recommandée pour Ezmekly</b>                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toxicité oculaire (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |
| Grade $\leq 2$                                                                                                                                     | Poursuivre le traitement. Des examens ophtalmologiques doivent être envisagés toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à amélioration.                                                                                            |
| Grade $\geq 3$                                                                                                                                     | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. En cas de résolution en $\leq 14$ jours, reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2). En cas de résolution en $> 14$ jours, envisager l'arrêt définitif du traitement. |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) asymptomatique de tout grade                                                           | Poursuivre le traitement. Effectuer un examen ophtalmologique toutes les 3 semaines jusqu'à résolution.                                                                                                                  |
| DEPR symptomatique                                                                                                                                 | Interrompre le traitement jusqu'à résolution. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                             |
| Occlusion de la veine rétinienne (OVR)                                                                                                             | Arrêter le traitement définitivement.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                          |
| Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de moins de 20 %, supérieure à la limite inférieure de la normale                                     | Poursuivre le traitement.                                                                                                                                                                                                |
| Diminution absolue asymptomatique de la FEVG de 10 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, et inférieure à la limite inférieure de la normale | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| Diminution absolue de la FEVG de 20 % ou plus par rapport aux valeurs initiales                                                                    | Arrêter le traitement définitivement.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Toxicité cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8)</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                          |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 1 ou 2                                                                                        | Poursuivre le traitement.                                                                                                                                                                                                |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 2 ou 3 intolérable                                                                            | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| Dermatite acnéiforme ou rash non acnéiforme de grade 3 ou 4                                                                                        | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| <b>Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                          |
| De grade 2 ou 3 intolérable                                                                                                                        | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2).                                                                                                                           |
| De grade 4                                                                                                                                         | Interrompre le traitement jusqu'à amélioration. Reprendre à une dose réduite (voir Tableau 2). Envisager l'arrêt du traitement.                                                                                          |

<sup>a</sup> CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 5.0

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données cliniques chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.1).

### *Insuffisance rénale*

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Ezmekly n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} \geq 15$  à  $< 30$  ml/min) ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale  $>$  limite supérieure de la normale [LSN] à  $1,5 \times \text{LSN}$  ou taux de bilirubine totale  $\leq \text{LSN}$  et taux d'alanine aminotransférase [AST]  $> \text{LSN}$ ). Ezmekly n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être formulée (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Ezmekly chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Ezmekly est administré par voie orale.

Les comprimés dispersibles peuvent être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les comprimés dispersibles d'Ezmekly peuvent être avalés entiers ; si ce n'est pas possible, ils peuvent être dissous dans de l'eau avant d'être administrés par voie orale au moyen d'un gobelet doseur. La suspension buvable d'Ezmekly peut également être administrée au moyen d'une sonde d'alimentation entérale. Voir rubrique 6.6 pour les instructions relatives à la préparation et à l'administration de la suspension buvable.

Ezmekly est également disponible sous forme de gélules. Il est recommandé d'utiliser les comprimés dispersibles chez les enfants âgés de 2 à  $< 6$  ans et chez les adultes qui ne sont pas en mesure d'avaler les gélules entières.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Toxicité oculaire

Il doit être recommandé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des cas d'OVR (occlusion de la veine rétinienne) et de DEPR (détachement de l'épithélium pigmentaire de la rétine) ont été fréquemment rapportés chez des patients adultes recevant Ezmekly dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.8).

Un examen ophtalmologique complet est nécessaire chez les enfants, les adolescents et les adultes avant l'instauration du traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et à chaque signalement par le patient de l'apparition ou de l'aggravation de troubles visuels, comme une vision floue. En cas d'effets indésirables oculaires, le traitement par mirdamétinib doit être interrompu, avant de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement selon la gravité de l'effet indésirable. En cas de diagnostic d'OVR, le traitement par mirdamétinib doit être définitivement arrêté. En cas de diagnostic de DEPR symptomatique, le traitement par mirdamétinib doit être interrompu jusqu'à résolution, puis repris à une dose réduite. Chez les patients ayant reçu un diagnostic de DEPR sans diminution de

l'acuité visuelle, le traitement peut être poursuivi, mais un examen ophtalmologique doit être effectuée toutes les 3 semaines jusqu'à résolution (voir rubrique 4.2).

#### Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Une diminution asymptomatique de la FEVG  $\geq 10$  % par rapport aux valeurs initiales est survenue chez 16 % des patients adultes et 27 % des patients pédiatriques de l'étude ReNeu. Tous les cas de diminution de la FEVG observés chez les patients adultes ou pédiatriques dans le cadre des études cliniques étaient asymptomatiques (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant un antécédent d'altération de la FEVG ou une fraction d'éjection initiale inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement n'ont pas été étudiés. La FEVG doit être évaluée par échocardiographie avant l'instauration du traitement afin d'établir les valeurs initiales, tous les 3 mois pendant la première année, et selon les indications cliniques par la suite. Avant de débiter le traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection supérieure à la LIN de l'établissement.

Une diminution de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

#### Toxicité cutanée

Des effets indésirables cutanés, y compris un rash (dermatite acnéiforme et rash non acnéiforme), une sécheresse cutanée, un prurit, un eczéma et des modifications des cheveux ou des poils ont été rapportés dans l'étude ReNeu (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent contacter leur médecin ou infirmier/ère en cas de réactions cutanées. Des soins de soutien, comme l'utilisation de crèmes émollientes, doivent être mis en place dès les premiers signes de toxicité cutanée. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, la dose de mirdamétinib doit être réduite ou le traitement doit être temporairement ou définitivement interrompu (voir rubrique 4.2).

#### Risque cancérogène

Un risque cancérogène potentiel chez l'homme n'est pas exclu aux doses utilisées en clinique (voir rubrique 5.3).

#### Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes et les hommes

Le mirdamétinib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubriques 4.5 et 4.6). Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une méthode de contraception efficace.

#### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé dispersible contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Cela signifie que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée (voir rubrique 5.2).

### Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du mirdamétinib

Des études *in vitro* ont montré que le mirdamétinib est métabolisé par plusieurs enzymes, des uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT) et des carboxylestérases (CES). Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'un inducteur et d'un inhibiteur puissants de ces enzymes. Il faut donc faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de mirdamétinib et de médicaments connus pour induire ou inhiber ces enzymes : probénécide, diclofénac (inhibiteurs de l'UGT), rifampicine (inducteur de l'UGT) (voir rubrique 5.2).

### Effets du mirdamétinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'effet du mirdamétinib sur l'exposition aux contraceptifs hormonaux à action systémique n'a pas été évalué. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire doit être recommandée aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique (voir rubrique 4.6).

### Effets des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le mirdamétinib

Il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative lors de l'association du mirdamétinib avec des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, ou des antagonistes des récepteurs H2, car la dissolution du mirdamétinib n'est pas dépendante du pH. Ezmekly peut être utilisé sans restriction de façon concomitante avec des médicaments modifiant le pH gastrique (c.-à-d. des antagonistes des récepteurs H2 et des inhibiteurs de la pompe à proton).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes et les hommes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement par Ezmekly, car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur le fœtus. Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement. Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant respectivement 6 mois et 3 mois après la prise de la dernière dose. L'effet du mirdamétinib sur l'exposition aux contraceptifs hormonaux à action systémique n'a pas été évalué. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire doit être recommandée aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique.

### Grossesse

Les données sur l'utilisation du mirdamétinib chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Ezmekly ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant Ezmekly tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ne sait pas si le mirdamétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné que le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Ezmekly et repris uniquement une semaine après la prise de la dernière dose.

### Fertilité

D'après les résultats obtenus chez l'animal, Ezmekly peut altérer la fertilité des mâles et des femelles aptes à procréer. La réversibilité des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez les animaux n'est pas connue (voir rubrique 5.3). On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet du mirdamétinib sur la fertilité humaine. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ezmekly peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue et de vision trouble ont été rapportés pendant le traitement par mirdamétinib (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble de patients adultes atteints de NF1, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, ont été les suivants : dermatite acnéiforme (83 %), diarrhée (55 %), nausées (55 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (47 %), douleur musculosquelettique (41 %), vomissements (37 %) et fatigue (36 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez > 1 patient adulte étaient les suivants : dermatite acnéiforme, diarrhée, nausées, rash et vomissements. Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés : douleur abdominale (3 %), douleur musculosquelettique (1,3 %) et occlusion de la veine rétinienne (1,3 %).

Dans l'ensemble de patients pédiatriques atteints de NF1, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, ont été les suivants : créatine phosphokinase sanguine augmentée (59 %), diarrhée (53 %), dermatite acnéiforme (43 %), douleur musculosquelettique (41 %), douleur abdominale (40 %), vomissements (40 %) et céphalées (36 %). L'effet indésirable grave suivant a été rapporté : douleur musculosquelettique (1,7 %).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité du mirdamétinib a été réalisé à partir de l'évaluation des données de sécurité combinées d'une population de 75 patients adultes et 58 patients pédiatriques ayant reçu une dose de 2 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Cet ensemble de patients comprenait 114 patients (58 adultes et 56 enfants) de l'étude ReNeu (étude pivot) et 19 patients (17 adultes et 2 enfants) de l'étude NF-106.

Dans l'ensemble des patients adultes (N = 75), la durée totale médiane du traitement par mirdamétinib était de 18,7 mois (intervalle : de 0,4 à 45,6 mois).

Dans l'ensemble des patients pédiatriques (N = 58, y compris 32 patients âgés de ≥ 2 ans à 11 ans), la durée totale médiane du traitement par mirdamétinib était de 21,9 mois (intervalle : de 1,6 à 40,1 mois).

Le Tableau 4 présente les effets indésirables identifiés dans la population d'analyse de la sécurité.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4. Effets indésirables rapportés dans la population d'analyse de la sécurité**

| SOC MedDRA                                    | Terme MedDRA                                                | Ensemble de patients adultes (N = 75)  |                                                   | Ensemble de patients pédiatriques (N = 58) |                                                   |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                               |                                                             | Fréquence globale (tous grades CT CAE) | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus | Fréquence globale (tous grades CT CAE)     | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus |
| Infections et infestations                    | Périonyxis                                                  | Fréquent (3 %)                         | -                                                 | Très fréquent (33 %)                       | -                                                 |
| Affections du système nerveux                 | Céphalées                                                   | Très fréquent (16 %)                   | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (36 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
| Affections oculaires                          | Vision trouble                                              | Fréquent (9 %)                         | -                                                 | Fréquent (7 %)                             | -                                                 |
|                                               | Occlusion de la veine rétinienne                            | Fréquent (3 %)                         | Fréquent (1 %)                                    | -                                          | -                                                 |
|                                               | DEPR (décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine) | Fréquent (1 %)                         | -                                                 | -                                          | -                                                 |
| Affections gastro-intestinales                | Diarrhée                                                    | Très fréquent (55 %)                   | -                                                 | Très fréquent (53 %)                       | Fréquent (5 %)                                    |
|                                               | Nausées                                                     | Très fréquent (55 %)                   | -                                                 | Très fréquent (29 %)                       | -                                                 |
|                                               | Vomissements                                                | Très fréquent (37 %)                   | -                                                 | Très fréquent (40 %)                       | -                                                 |
|                                               | Douleur abdominale <sup>a</sup>                             | Très fréquent (20 %)                   | Fréquent (4 %)                                    | Très fréquent (40 %)                       | Fréquent (3 %)                                    |
|                                               | Constipation                                                | Très fréquent (19 %)                   | -                                                 | Très fréquent (10 %)                       | -                                                 |
|                                               | Bouche sèche                                                | Fréquent (7 %)                         | -                                                 | -                                          | -                                                 |
|                                               | Stomatite <sup>b</sup>                                      | Fréquent (5 %)                         | -                                                 | Très fréquent (19 %)                       | -                                                 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Dermatite acnéiforme                                        | Très fréquent (83 %)                   | Fréquent (7 %)                                    | Très fréquent (43 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                               | Rash <sup>c</sup>                                           | Très fréquent (17 %)                   | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (33 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                               | Sécheresse cutanée                                          | Très fréquent (13 %)                   | -                                                 | Très fréquent (17 %)                       | -                                                 |

| SOC MedDRA                                              | Terme MedDRA                              | Ensemble de patients adultes (N = 75)  |                                                   | Ensemble de patients pédiatriques (N = 58) |                                                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                         |                                           | Fréquence globale (tous grades CT CAE) | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus | Fréquence globale (tous grades CT CAE)     | Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus |
|                                                         | Alopécie                                  | Très fréquent (12 %)                   | -                                                 | Très fréquent (14 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Prurit                                    | Très fréquent (13 %)                   | -                                                 | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Eczéma                                    | Fréquent (3 %)                         | -                                                 | Très fréquent (14 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Couleur des cheveux ou des poils modifiée | Fréquent (1 %)                         | -                                                 | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Texture anormale des cheveux ou des poils | Fréquent (1 %)                         | -                                                 | Fréquent (5 %)                             | -                                                 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif  | Douleur musculosquelettique <sup>d</sup>  | Très fréquent (41 %)                   | Fréquent (7 %)                                    | Très fréquent (41 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue                                   | Très fréquent (36 %)                   | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (12 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Œdème périphérique <sup>e</sup>           | Très fréquent (12 %)                   | -                                                 | Fréquent (5 %)                             | -                                                 |
| Investigations                                          | Créatine phosphokinase sanguine augmentée | Très fréquent (47 %)                   | Fréquent (3 %)                                    | Très fréquent (59 %)                       | Fréquent (5 %)                                    |
|                                                         | AST augmentée                             | Très fréquent (16 %)                   | -                                                 | Fréquent (9 %)                             | -                                                 |
|                                                         | Phosphatase alcaline sanguine augmentée   | Très fréquent (14 %)                   | -                                                 | Très fréquent (24 %)                       | -                                                 |
|                                                         | Fraction d'éjection diminuée              | Très fréquent (12 %)                   | -                                                 | Très fréquent (26 %)                       | Fréquent (2 %)                                    |
|                                                         | Neutrophiles diminués                     | Fréquent (8 %)                         | Fréquent (1 %)                                    | Très fréquent (30 %)                       | Très fréquent (11 %)                              |
|                                                         | Numération des leucocytes diminuée        | Fréquent (7 %)                         | -                                                 | Très fréquent (39 %)                       | -                                                 |
|                                                         | ALT augmentée                             | Fréquent (7 %)                         | -                                                 | Très fréquent (21 %)                       | -                                                 |

<sup>a</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

<sup>b</sup> Le terme « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale et l'ulcère aphteux.

<sup>c</sup> Le terme « rash » comprend le rash, le rash maculopapuleux, le rash pustuleux, le rash érythémateux, le rash papuleux, l'exfoliation cutanée, la papule, le rash maculeux et le rash prurigineux.

<sup>d</sup> Le terme « douleur musculosquelettique » comprend la douleur musculosquelettique, la myalgie, les extrémités douloureuses, la dorsalgie, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur cervicale, la douleur thoracique non cardiaque, l'arthralgie et la douleur osseuse.

<sup>e</sup> Le terme « œdème périphérique » comprend l'œdème périphérique et le gonflement périphérique.

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Toxicité oculaire*

Dans l'étude ReNeu, 3 % des patients adultes ont présenté une occlusion de la veine rétinienne (OVR) et 1,7 % d'entre eux ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une OVR de grade 3. Un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) de grade 1 asymptomatique a été observé chez 1,7 % des patients et pris en charge sans modification de la dose. Une vision trouble a été rapportée par 12 % des patients adultes. Le délai médian d'apparition de la toxicité oculaire chez les adultes était de 147 jours. Le délai médian de résolution était de 267 jours. Parmi ces patients adultes, 38 % ont rapporté une résolution de leur toxicité oculaire, tandis que 25 % ont rapporté une résolution des événements avec séquelles.

Une vision trouble a été rapportée par 7 % des patients pédiatriques. Le délai médian d'apparition de la vision trouble chez les patients pédiatriques était de 161 jours. Le délai médian de résolution était de 29 jours. Tous les patients pédiatriques ont rapporté une résolution des événements de vision trouble (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)*

Dans l'étude ReNeu, une diminution asymptomatique de la FEVG a été observée chez 16 % des patients adultes. Parmi ces patients, un seul a présenté une FEVG < 50 % ayant entraîné l'interruption du traitement, suivie d'un retour à la normale. Parmi les autres patients adultes ayant présenté une diminution de la FEVG, 5 cas ont conduit à une interruption du traitement et 1 cas a conduit à une réduction de la dose. Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG chez les adultes était de 70 jours. La diminution de la FEVG s'est résolue chez 89 % des patients adultes.

Dans l'étude ReNeu, une diminution asymptomatique de la FEVG a été observée chez 27 % des patients pédiatriques. Parmi ces patients, un a présenté une FEVG < 50 % qui est revenue à des valeurs normales sans modification de la dose. Un patient a présenté une diminution de la FEVG de grade 3 qui s'est résolue sans modification de la dose et un autre patient a présenté une diminution de la FEVG de grade 2 ayant nécessité l'interruption du traitement. Les 12 autres patients ont présenté une diminution de la FEVG de grade 2 n'ayant nécessité aucune mesure à l'égard du traitement à l'étude. Le délai médian d'apparition de la diminution de la FEVG chez les patients pédiatriques était de 132 jours. La diminution de la FEVG s'est résolue chez 67 % des patients pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Toxicité cutanée*

Dans l'étude ReNeu, une dermatite acnéiforme et un rash non acnéiforme ont été observés chez 90 % des patients adultes. Une dermatite acnéiforme de grade 3 et d'autres types de rash ont été observés chez 9 % et 1,7 % des patients adultes, respectivement. Les cas de rash ont entraîné un arrêt du traitement chez 10 % des adultes et des réductions de dose chez 10 % des adultes. Le délai médian d'apparition du rash chez les patients adultes était de 9 jours. Le délai médian de résolution était de 115 jours. Parmi ces patients adultes, 33 (64 %) ont rapporté une résolution du rash, 3 (6 %) ont rapporté une résolution avec séquelles, et 8 (15 %) ont rapporté une résolution au cours du rash.

Dans l'étude ReNeu, une dermatite acnéiforme et un rash non acnéiforme ont été observés chez 70 % des patients pédiatriques. Une dermatite acnéiforme de grade 3 et un rash non acnéiforme ont été observés chez 1,8 % et 1,8 % des patients, respectivement. Les cas de rash ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des patients pédiatriques et des réductions de dose chez 4 % des patients pédiatriques. La dermatite acnéiforme a été plus fréquente chez les patients âgés de 12 à 17 ans, tandis que les autres types de rash ont été plus fréquents chez les patients âgés de 2 à 11 ans. Le délai médian d'apparition du rash chez les patients pédiatriques était de 15 jours. Le délai médian de résolution était de 155 jours. Parmi ces patients pédiatriques, 27 (69 %) ont rapporté une résolution du rash et 3 (8 %) ont rapporté une résolution au cours du rash (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Douleur musculosquelettique*

Dans l'étude ReNeu, une douleur musculosquelettique (y compris douleur musculosquelettique, myalgie, extrémités douloureuses, dorsalgie, douleur thoracique musculosquelettique, douleur cervicale, douleur thoracique non cardiaque, arthralgie et douleur osseuse) a été rapportée chez 41 % des patients adultes et 41 % des patients pédiatriques. Les médicaments concomitants utilisés pour traiter la douleur musculosquelettique comprenaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des analgésiques non-opioïdes et des glucocorticoïdes. La douleur musculosquelettique doit être traitée selon les indications cliniques.

#### *Augmentation des taux d'AST et d'ALT*

Dans l'étude ReNeu, des augmentations des taux d'ALT ont été observées chez 9 % des patients adultes et 21 % des patients pédiatriques. De même, des augmentations des taux d'AST ont été observées chez 18 % des patients adultes et 9 % des patients pédiatriques. Tous les événements ont été d'intensité légère à modérée, aucun événement de grade 3 n'ayant été rapporté. Les augmentations des taux d'ALT et d'AST n'ont pas entraîné de réduction de dose ou d'interruption temporaire ou définitive du traitement. Les augmentations des taux d'ALT et d'AST doivent être surveillées et prises en charge selon les indications cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effet indésirable, et ils doivent bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance appropriée si nécessaire. La dialyse est inefficace en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; inhibiteurs de la protéine kinase activée par les mitogènes (MEK), code ATC : L01EE05

#### Mécanisme d'action

Le mirdamétinib est un inhibiteur sélectif non compétitif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2. Le mirdamétinib bloque l'activité des protéines MEK et la voie RAS (*rat sarcoma*)-RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*)-MEK. L'inhibition des protéines MEK bloque ainsi la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK (*extracellular related kinase*) est activée.

## Efficacité clinique

L'efficacité du mirdamétinib a été évaluée chez 114 patients dans l'étude ReNeu, une étude de phase II multicentrique, ouverte, à un seul bras, portant sur des patients âgés de  $\geq 2$  ans présentant des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 à l'origine d'une morbidité significative. Un NFP qualifié d'inopérable est un NFP qui ne peut pas être complètement réséqué chirurgicalement sans risque de morbidité importante du fait d'un englobement de structures vitales ou de leur proximité, de son caractère invasif ou d'une vascularisation importante du NFP. Les patients ont reçu Ezmekly à la dose de 2 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Un total de 58 patients adultes ont reçu Ezmekly. L'âge médian des patients était de 34,5 ans (intervalle : de 18 à 69 ans), 85 % étaient caucasiens, 64 % étaient des femmes et 3,4 % avaient plus de 65 ans. Environ la moitié des patients (53 %) présentaient un NFP progressif à l'inclusion dans l'étude, 48 % présentaient une tumeur localisée au niveau de la tête et du cou et 69 % avaient déjà subi une intervention chirurgicale. Tous les patients présentaient des morbidités significatives. Les morbidités les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : douleur (90 %), défiguration ou difformité majeure (52 %) et déficit moteur (40 %).

Un total de 56 patients pédiatriques ont reçu Ezmekly : 57 % étaient âgés de 2 à 11 ans et 43 % étaient âgés de 12 à 17 ans. L'âge médian des patients était de 10,0 ans (intervalle : de 2 à 17 ans), 66 % étaient caucasiens et 54 % étaient des filles. La moitié des participants (50 %) présentaient une tumeur localisée au niveau de la tête et du cou, la plupart (63 %) présentaient un NFP progressif à l'inclusion dans l'étude et 36 % avaient déjà subi une intervention chirurgicale. La plupart des patients (96 %) présentaient des morbidités significatives. Les morbidités les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : douleur (70 %), défiguration ou difformité majeure (50 %) et déficit moteur (27 %).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée, défini par le pourcentage de patients présentant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle confirmée (réduction  $\geq 20$  % du volume du NFP, confirmée lors d'évaluations tumorales ultérieures réalisées tous les 4 cycles environ, dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles). Le statut de la réponse tumorale a été évalué par examen central indépendant en aveugle tous les 4 cycles environ au moyen d'une analyse volumétrique par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le taux de réponse objective a été évalué d'après les critères REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*) avec deux évaluations consécutives de la réponse partielle ou complète par examen central indépendant en aveugle dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles.

Un objectif secondaire de l'efficacité était de déterminer la durée de la réponse pour les patients ayant obtenu une réponse objective confirmée.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le Tableau 5. Le délai moyen d'obtention de la réponse était de 7,8 mois (intervalle : de 4,0 mois à 19,0 mois) pour la cohorte adulte et de 7,9 mois (intervalle : de 4,1 mois à 18,8 mois) pour la cohorte pédiatrique. La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucune des deux cohortes.

**Tableau 5. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude ReNeu**

|                                                                                                                                     | <b>Patients adultes<br/>(N = 58)</b> | <b>Patients pédiatriques<br/>(N = 56)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Taux de réponse objective confirmée d'après les critères REiNS par examen central indépendant en aveugle<sup>a,b</sup> n (%)</b> | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                                 |
| IC à 95 % <sup>c</sup>                                                                                                              | (29 ; 55)                            | (38 ; 65)                                 |
| Réponse complète confirmée, n (%)                                                                                                   | 0                                    | 0                                         |
| Réponse partielle confirmée, n (%)                                                                                                  | 24 (41 %)                            | 29 (52 %)                                 |
| <b>Durée de la réponse</b>                                                                                                          |                                      |                                           |
| DR ≥ 12 mois <sup>d</sup>                                                                                                           | 21 (88 %)                            | 26 (90 %)                                 |
| DR ≥ 24 mois <sup>d</sup>                                                                                                           | 12 (50 %)                            | 14 (48 %)                                 |

Abréviations : DR : durée de réponse ; IC : intervalle de confiance ; REiNS : *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*.

<sup>a</sup> La réponse objective confirmée a été définie comme deux évaluations consécutives de réponse partielle ou de réponse complète selon un examen central indépendant en aveugle dans un délai de 2 à 6 mois au cours de la phase de traitement de 24 cycles.

<sup>b</sup> Les patients qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par IRM après l'entrée dans l'étude, ou ceux qui n'ont pas présenté de réponse objective confirmée, ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

<sup>c</sup> Calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> La durée de la réponse (date limite des données : juin 2024) a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du mirdamétinib a été étudiée chez des sujets sains, des patients atteints de NFP liés à la NF1 et des patients atteints de cancer avancé.

### Absorption

Après l'administration par voie orale de doses multiples de 2 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, la moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en %) de la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et de l'aire sous la courbe à la dernière concentration quantifiable (ASC<sub>last</sub>) chez les participants adultes atteints de NFP liés à la NF1 étaient respectivement de 188 (52 %) ng/ml et de 431 (43 %) ng × h/ml. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre (T<sub>max</sub>) ont été observées environ une heure après l'administration orale de mirdamétinib.

### Effet de la nourriture

Chez des sujets adultes sains ayant reçu une dose unique de 20 mg, l'administration de mirdamétinib avec un repas à forte teneur en lipides et en calories a entraîné une diminution de 43 % de la  $C_{\max}$ , tandis que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) n'a pas été modifiée de manière significative (l'ASC<sub>inf</sub> a diminué de 7 %). Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $T_{\max}$ ) a été retardé d'environ 3 heures. L'effet sur la  $C_{\max}$  n'est pas considéré comme cliniquement pertinent en raison de l'absence d'effet sur l'exposition globale.

### Distribution

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 4 mg de [<sup>14</sup>C]mirdamétinib à des sujets sains, le volume apparent moyen de distribution du mirdamétinib était de 255 l. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est > 99 %. Le mirdamétinib se lie principalement à l'albumine sérique humaine (> 99 %). La liaison à l' $\alpha$ -1 glycoprotéine acide (AGA) variait de 17,2 % à 54,3 %. Le rapport sang/plasma du mirdamétinib est de 0,61.

### Biotransformation

Le mirdamétinib est fortement métabolisé par glucuronidation, hydrolyse et oxydation via les enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT) et carboxylestérases (CES), qui génèrent respectivement M22 (un métabolite O-glucuronide secondaire) et M15 (un métabolite acide carboxylique). Moins de 10 % sont excrétés sous forme inchangée.

### Interactions

#### *Effet du mirdamétinib sur les enzymes CYP450*

*In vitro*, le mirdamétinib et les métabolites M15 et M22 ne sont pas des inhibiteurs des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. Le mirdamétinib et le métabolite M22 n'inhibent pas le CYP2C8 ou le CYP2C9. Le métabolite M15 est un inhibiteur des CYP2C8 et CYP2C9 *in vitro*, mais le potentiel d'inhibition est faible aux concentrations thérapeutiques. *In vitro*, le mirdamétinib n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Le mirdamétinib est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*, mais le potentiel d'induction du CYP3A4 est faible aux concentrations thérapeutiques.

#### *Effet du mirdamétinib sur l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT)*

*In vitro*, le mirdamétinib n'est pas un inhibiteur des isoformes UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou UGT2B15 aux concentrations thérapeutiques. *In vitro*, le métabolite M15 n'était pas un inhibiteur des isoformes UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B15 ou UGT2B17. Le métabolite M15 est un inhibiteur des UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7 *in vitro*, mais le potentiel d'inhibition est faible aux concentrations thérapeutiques.

#### *Effet du mirdamétinib sur les transporteurs de médicaments*

*In vitro*, le mirdamétinib et le métabolite M15 n'inhibent pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, la MATE1 ou la MATE2K.

*In vitro*, le métabolite M22 n'inhibe pas la P-gp, l'OATP1B3, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, l'OAT3, la MATE1 ou la MATE2K. D'après des études *in vitro*, le métabolite M22 inhibe la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP2B1, mais la pertinence clinique de ces effets ne peut être établie en raison d'incertitudes concernant les concentrations plasmatiques maximales du métabolite M22 et sa liaison aux protéines plasmatiques.

D'après des études *in vitro*, le mirdamétinib est un substrat des transporteurs BCRP et P-gp et M15 est un substrat du transporteur BCRP, mais il n'est pas attendu que ces effets aient une traduction clinique.

## Élimination

Chez les sujets adultes sains, après l'administration d'une dose unique de 4 mg de mirdamétinib radiomarké, 68 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (0,7 % sous forme inchangée) et 27 % ont été retrouvés dans les fèces (8,7 % sous forme inchangée dans les urines et les fèces). La demi-vie terminale moyenne est de 28 heures. La clairance systémique apparente (Cl/F) est de 6,34 l/h.

## Linéarité

Les expositions au mirdamétinib, mesurées par la  $C_{\max}$  et l' $ASC_{\text{tau}}$ , ont généralement augmenté proportionnellement à la dose entre 1 mg 1 fois par jour ou 2 fois par jour et 30 mg 2 fois par jour. L'existence d'une relation linéaire entre la dose et l'exposition a été vérifiée au moyen d'analyses pharmacocinétiques de population dans l'intervalle de doses de 1 mg à 20 mg de mirdamétinib deux fois par jour. Le ratio d'accumulation moyen variait de 1,1 à 1,9 pour des doses allant de 1 à 30 mg.

Les concentrations à l'état d'équilibre chez les patients atteints de NFP liés à la NF1 sont atteintes environ 6 jours en moyenne après l'administration répétée.

## Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (de 2 à 86 ans), le sexe et la race (72 % de race blanche, 11 % noire ou afro-américaine et 12 % asiatique) n'ont pas une incidence significative sur la pharmacocinétique du mirdamétinib.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale (IRT).

Les études cliniques sur le mirdamétinib ont inclus des patients qui présentaient une clairance de la créatinine évocatrice d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de population suggère qu'une insuffisance rénale légère ou modérée (estimée par la clairance de la créatinine) n'a pas d'incidence sur l'exposition au mirdamétinib.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les analyses pharmacocinétiques de population réalisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère n'indiquent pas d'effets significatifs sur l'exposition.

### *Population pédiatrique*

Le profil pharmacocinétique chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## Génotoxicité/cancérogénèse

Le mirdamétinib n'a pas été génotoxique dans un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) ou dans un test d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro*, mais un potentiel génotoxique équivoque a été observé dans le test du micronoyau *in vivo* et dans le test d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez le rat. Un risque génotoxique chez l'homme n'a pas pu être exclu aux doses utilisées en clinique.

Le mirdamétinib n'a pas été cancérigène chez les souris transgéniques à une dose de 5 mg/kg/jour (3 fois l'exposition humaine). Étant donné qu'un risque génotoxique chez l'homme n'a pas pu être exclu aux doses utilisées en clinique et que l'étude de cancérigénicité de 2 ans chez le rat a été réalisée à des expositions inférieures aux doses utilisées en clinique, un risque cancérigène n'a pas pu être exclu.

### Toxicité à doses répétées

Dans les études de toxicité orale à doses répétées menées pendant jusqu'à 3 mois chez le rat et le chien, les principales toxicités dues à l'inhibition de MEK ont concerné la peau et le tube digestif à des doses inférieures à l'exposition humaine. Dans l'étude de 3 mois menée chez le rat avec le mirdamétinib à des doses à peu près équivalentes à l'exposition humaine, les rats ont présenté une dysplasie de la plaque de croissance épiphysaire fémorale, une hypocellularité de la moelle osseuse des métaphyses des os longs et un épaississement de l'os trabéculaire des métaphyses des os longs. Les rats mâles ont été plus sensibles à ces effets. Ces effets osseux n'ont pas été observés dans d'autres espèces (chiens, singes ou souris). La réversibilité de la dysplasie de la plaque de croissance épiphysaire n'a pas été évaluée. Chez le rat, une minéralisation systémique et des problèmes oculaires (opacités cornéennes et atrophie ou amincissement de l'épithélium cornéen) ont été observés dans des études de toxicité à doses répétées à des doses inférieures à l'exposition humaine.

Des cas d'augmentations des enzymes hépatiques (rats) et de nécrose hépatocellulaire (rats, souris et chiens) ont été observés à des expositions similaires à l'exposition clinique. Dans une étude de 2 semaines menées chez des singes cynomolgus, une toxicité de la vésicule biliaire a été observée à des expositions > 2,5 fois l'exposition humaine.

Des effets sur le SNC ont été observés chez le chien dans le cadre de l'étude de 3 mois à des expositions environ 1,5 fois supérieures à l'exposition humaine ; ces effets observés chez le chien, y compris les troubles de l'équilibre et les tremblements, étaient réversibles et aucune corrélation microscopique n'a été établie.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité menée chez le rat mâle et femelle, le mirdamétinib à une dose ne dépassant pas 1,0 mg/kg/jour (à peu près équivalente à l'exposition humaine, à la dose recommandée sur la base de l'ASC) n'a pas affecté la performance d'accouplement ou la fertilité chez les deux sexes. Dans une étude de toxicologie à doses répétées de 3 mois chez le rat, le mirdamétinib a entraîné une diminution du poids des ovaires et une augmentation des kystes folliculaires associées à des diminutions du nombre de corps jaunes à des doses  $\geq 0,3$  mg/kg/jour (0,5 fois l'exposition humaine), ainsi qu'une hypocellularité des testicules et une diminution du poids des épididymes à la dose de 1 mg/kg/jour (2,1 fois l'exposition humaine).

Dans des études préliminaires de toxicité sur le développement embryo-fœtal menées chez des rates et des lapines gravides, l'administration orale de mirdamétinib a entraîné une perte post-implantation (résorptions précoces et tardives) et une diminution du poids des fœtus à des expositions inférieures à l'exposition humaine à la dose recommandée. Dans l'étude préliminaire chez le rat, un seul fœtus a présenté des malformations des extrémités à des doses 3,6 fois supérieures à la dose recommandée chez l'homme. Aucune étude définitive n'a été réalisée avec le mirdamétinib sur le développement embryo-fœtal et sur le développement pré- et postnatal.

### Phototoxicité

Une étude de phototoxicité *in vitro* sur des fibroblastes de souris a généré des résultats équivoques pour le mirdamétinib à des concentrations significativement plus élevées que les expositions cliniques. Étant donné que le mirdamétinib n'a pas été retrouvé dans la peau ou les yeux des rats, il existe un faible risque de phototoxicité chez les patients prenant ce médicament.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Sucralose (E955)  
Stéarate de magnésium (E572)

#### Arôme de raisin

Sirop de glucose déshydraté  
Arôme naturel  
Amidon de maïs modifié (E1422)  
Triacétate de glycéryle (E1518)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.  
Six heures après la dissolution du comprimé dans de l'eau.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) doté d'un opercule en aluminium scellé par induction, avec une fermeture de sécurité enfants. Les flacons contiennent une boule de coton.

Une boîte contient un flacon de 42 ou de 84 comprimés dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Préparation de la suspension buvable

Si le médicament doit être administré sous la forme d'une suspension buvable, il faut indiquer aux patients de dissoudre complètement le nombre prescrit de comprimés dispersibles dans une petite quantité d'eau potable (environ 5 à 10 ml) dans un gobelet doseur. Le liquide doit être agité délicatement jusqu'à disparition complète des grumeaux, puis administré par voie orale. Le liquide peut également être aspiré dans une seringue pour administration orale avant d'être administré.

#### Administration de la suspension buvable au moyen d'un gobelet doseur

Une fois la suspension contenue dans le gobelet doseur ou la seringue pour administration orale avalée, le gobelet doseur (ou la seringue) doit être rincé avec une petite quantité supplémentaire d'eau potable (environ 5 à 10 ml) et administré afin de s'assurer que la dose complète est prise. La dose ne doit être préparée qu'avec de l'eau.

### Administration de la suspension buvable au moyen d'une sonde d'alimentation entérale

En cas d'administration au moyen d'une sonde d'alimentation entérale, le professionnel de santé doit choisir une sonde gastrique ou nasogastrique appropriée disponible dans le commerce (sonde CH8 ou plus). Les sondes d'alimentation entérale en polychlorure de vinyle (PVC) et en polyuréthane (PUR) sont compatibles avec la suspension buvable. La suspension buvable doit être aspirée dans la seringue après avoir été dissoute dans 5 à 10 ml d'eau comme décrit ci-dessus, puis injectée dans la sonde d'alimentation entérale en tenant la seringue en position horizontale. Après l'administration de la suspension buvable, aspirer 5 à 10 ml d'eau supplémentaires dans la seringue et l'introduire dans la sonde d'alimentation pour s'assurer que tout médicament résiduel est administré au patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 juillet 2025

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MIAS Pharma Limited  
Suite 1 First Floor, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83  
Irlande

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Allemagne

Patheon France  
40 Boulevard De Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) N° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| <b>Description</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Date</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du mirdamétinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse actualisée de l'étude MEK-NF-201 avec une date limite de recueil des données fixée au 22 décembre 2028, ce qui constituera un suivi supplémentaire de 5 ans.                                                                                                                     | Juin 2029   |
| Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): Afin de confirmer la sécurité à long terme du mirdamétinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), le titulaire de l'AMM doit réaliser une étude chez des patients atteints de NF1 à qui l'on a prescrit au moins une dose de mirdamétinib et qui sont âgés de 2 ans et plus au début de l'administration du mirdamétinib, et soumettre les résultats de cette étude. | Août 2033   |

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DE GÉLULES À 1 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 1 mg, gélules  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 1 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule  
42 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Ne pas couper, écraser ou mâcher les gélules.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ezmekly 1 mg, gélules

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE GÉLULES À 1 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 1 mg, gélules  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 1 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules  
42 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Ne pas couper, écraser ou mâcher les gélules.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DE GÉLULES À 2 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 2 mg, gélules  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 2 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule  
42 gélules  
84 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Ne pas couper, écraser ou mâcher les gélules.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ezmekly 2 mg, gélules

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETTE DU FLACON DE GÉLULES À 2 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 2 mg, gélules  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 2 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules  
42 gélules  
84 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Ne pas couper, écraser ou mâcher les gélules.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/004 42 gélules

EU/1/25/1950/005 84 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DE COMPRIMÉS DISPERSIBLES À 1 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmekly 1 mg, comprimés dispersibles  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient 1 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé dispersible  
42 comprimés dispersibles  
84 comprimés dispersibles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Avaler entier ou dissoudre dans de l'eau.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/001 42 comprimés dispersibles  
EU/1/25/1950/002 84 comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ezmekly 1 mg, comprimés dispersibles

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**  
**ÉTIQUETTE DU FLACON DE COMPRIMÉS DISPERSIBLES À 1 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ezmeckly 1 mg, comprimés dispersibles  
mirdamétinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient 1 mg de mirdamétinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé dispersible  
42 comprimés dispersibles  
84 comprimés dispersibles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Avaler entier ou dissoudre dans de l'eau.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Europe B.V.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1950/001 42 comprimés dispersibles

EU/1/25/1950/002 84 comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Ezmekly 1 mg, gélules**

**Ezmekly 2 mg, gélules**

mirdamétinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ezmekly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ezmekly
3. Comment prendre Ezmekly
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ezmekly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Ezmekly et dans quels cas est-il utilisé

Ezmekly contient une substance active appelée le mirdamétinib ; c'est un inhibiteur de la protéine kinase activée par les mitogènes (MEK).

Ezmekly est utilisé pour traiter les neurofibromes plexiformes chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie génétique appelée neurofibromatose de type 1 (NF1).

Les personnes atteintes de NF1 présentent une mutation (modification) dans le gène qui code pour une protéine appelée neurofibromine. La mutation entraîne une perte de cette protéine, ce qui permet aux tumeurs de se développer sur les nerfs du corps. Ezmekly agit en bloquant certaines protéines impliquées dans la croissance de ces cellules tumorales, dans le but de réduire leur taille.

Si vous avez des questions sur la façon dont Ezmekly agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ezmekly

##### Ne prenez jamais Ezmekly

- Si vous (ou votre enfant) êtes allergique au mirdamétinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Ezmekly, ou si l'un des événements suivants survient pendant que vous (ou votre enfant) prenez Ezmekly. Votre médecin pourrait décider de réduire votre dose, ou d'interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive :

- **Problèmes oculaires**

Ezmekly peut causer des problèmes oculaires pouvant conduire à une cécité (vous rendre aveugle) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Un médecin (ophtalmologiste) devra contrôler votre vision (ou celle de votre enfant) avant et régulièrement pendant le traitement. Informez immédiatement votre médecin si votre vision est floue ou en cas de toute autre modification de votre vision pendant le traitement.

- **Problèmes cardiaques**

Ezmekly peut diminuer la quantité de sang pompée par votre cœur (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Dans les études cliniques sur Ezmekly à la dose recommandée, cela n'a provoqué aucun symptôme, mais vous pourriez toutefois ressentir de la fatigue. En cas de fatigue, informez votre médecin. Votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de votre cœur avant et pendant votre traitement par Ezmekly.

- **Éruption cutanée**

Les éruptions cutanées sont très fréquentes avec Ezmekly et peuvent également devenir graves. En cas d'éruption cutanée pouvant rendre votre peau bosselée ou ressembler à de l'acné, informez votre médecin (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin pourra vous donner des conseils sur la prise en charge de votre éruption cutanée, y compris un traitement (par ex., une crème).

- **Grossesse**

Ezmekly n'est pas recommandé pendant la grossesse. Informez immédiatement votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » ci-dessous.

## **Enfants de moins de 2 ans**

Ne donnez pas Ezmekly à des enfants de moins de 2 ans. Il n'a pas été étudié chez les enfants de cet âge.

## **Autres médicaments et Ezmekly**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes, pendant votre traitement par Ezmekly.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ezmekly n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il pourrait nuire à votre enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin pourrait vous demander de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement.

Vous ou votre partenaire ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Voir « Contraception – informations pour les femmes et les hommes » ci-dessous.

Si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin.

### **Contraception – informations pour les femmes et les hommes**

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez ce médicament et pendant les 6 mois suivant la prise de la dernière dose. Si vous êtes un homme et que votre partenaire est en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez ce médicament et pendant les 3 mois suivant la prise de la dernière dose. On ignore si Ezmekly réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Veuillez informer votre médecin si vous ou votre partenaire prenez un contraceptif hormonal, car il pourrait vous recommander d'utiliser une deuxième forme de contraception (par ex., des préservatifs).

### **Allaitement**

On ignore si Ezmekly passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Si vous prenez Ezmekly, n'allaitiez pas pendant le traitement et pendant une semaine après la prise de la dernière dose d'Ezmekly.

### **Fertilité (capacité à avoir des enfants)**

Ezmekly peut réduire la fertilité chez les hommes et les femmes. Vous devez en discuter avec votre médecin avant de commencer le traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ezmekly peut provoquer des effets secondaires, notamment de la fatigue (sensation de lassitude ou de faiblesse) et une vision floue (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »), qui peuvent affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes de vision (comme une vision floue).

### **Ezmekly contient du sodium**

Chaque gélule contient moins de 23 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table). Cela signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Ezmekly**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité prendre**

Votre médecin déterminera la dose appropriée pour vous (ou votre enfant) en fonction de votre taille et de votre poids. La dose maximale recommandée est de 8 mg par jour (4 mg toutes les 12 heures). Le médecin vous dira combien de gélules d'Ezmekly vous devez prendre.

### **Comment le prendre**

- Prenez Ezmekly par voie orale (par la bouche) deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Vous devez prendre ce médicament tous les jours pendant 21 jours, puis l'arrêter pendant 7 jours. Chaque période de 28 jours s'appelle un cycle de traitement.
- Vous pouvez prendre Ezmekly au cours ou en dehors des repas.
- Avalez les gélules entières avec de l'eau.
- Vous ne devez pas mâcher, casser, ni ouvrir les gélules.
- Vous pouvez continuer à prendre ce médicament par cycles de traitement jusqu'à ce que votre maladie s'aggrave ou que les effets secondaires deviennent inacceptables. En cas d'effets secondaires, votre médecin pourrait décider de réduire votre dose, ou d'interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).
- Ezmekly est également disponible sous forme de comprimé dispersible. Votre médecin déterminera la forme la plus adaptée pour vous.

**Si vous (ou votre enfant) êtes malade après avoir pris Ezmekly**

Si vous êtes malade (vomissez) à tout moment après avoir pris Ezmekly, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Si vous (ou votre enfant) avez pris plus d'Ezmekly que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Ezmekly que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous (ou votre enfant) oubliez de prendre Ezmekly**

Si vous oubliez de prendre une dose d'Ezmekly, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Si vous (ou votre enfant) arrêtez de prendre Ezmekly**

N'arrêtez pas de prendre Ezmekly si votre médecin ne vous l'a pas demandé, car cela pourrait aggraver votre maladie.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Contactez votre médecin si vous présentez un effet indésirable quel qu'il soit. Votre médecin pourra interrompre le traitement par Ezmekly jusqu'à ce que vos symptômes s'améliorent et/ou il pourra réduire la dose que vous recevez (voir rubrique 3 « Comment le prendre »).

**Effets indésirables graves****Problèmes oculaires** (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Ezmekly peut causer des problèmes oculaires chez les adultes et les enfants. Certains de ces problèmes oculaires peuvent entraîner une obstruction de la veine qui draine l'œil (occlusion de la veine rétinienne) ou un décollement de différentes couches de l'œil (décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine). Informez immédiatement votre médecin si votre vision est floue ou en cas de toute autre modification de votre vue pendant le traitement. Si vous présentez les symptômes suivants, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament ou vous envoyer chez un spécialiste :

- vision floue ;
- autres modifications de votre vision (par ex., diminution de la vision, points de couleur devant les yeux).

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

**Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Adultes**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée avec une zone plate décolorée ou des bosses ressemblant à de l'acné (dermatite acnéiforme)
- diarrhée
- augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques

- sensation de malaise (nausée)
- vomissements
- douleur dans les muscles ou les os
- sensation de lassitude, de faiblesse ou de manque d'énergie (fatigue)
- douleur d'estomac (abdominale)
- constipation
- éruption cutanée
- maux de tête
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques, mise en évidence par des analyses de sang
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)
- diminution de la quantité de sang pompée par le cœur (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche)
- sécheresse de la peau
- démangeaisons
- chute ou raréfaction des cheveux (alopécie)

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution des taux sanguins de neutrophiles et de leucocytes (des types de globules blancs qui aident à lutter contre les infections)
- plaies dans la bouche (stomatite)
- sécheresse de la bouche
- infection autour des ongles (périonyxis)
- éruption cutanée sèche ou accompagnée de démangeaisons (eczéma)
- modification de la couleur des cheveux
- modification de la texture des cheveux

### Enfants

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques
- diarrhée
- éruption cutanée avec une zone plate décolorée ou des bosses ressemblant à de l'acné (dermatite acnéiforme)
- douleur dans les muscles ou les os
- douleur d'estomac (abdominale)
- sensation de malaise (nausée)
- vomissements
- diminution de la quantité de sang pompée par le cœur (diminution de la fraction d'éjection)
- maux de tête
- éruption cutanée
- infection autour des ongles (périonyxis)
- diminution des taux sanguins de neutrophiles et de leucocytes (des types de globules blancs qui aident à lutter contre les infections)
- plaies dans la bouche (stomatite)
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques mise en évidence par des analyses de sang
- sécheresse de la peau
- chute ou raréfaction des cheveux (alopécie)
- éruption cutanée sèche ou accompagnée de démangeaisons (eczéma)
- démangeaisons
- modification de la couleur des cheveux
- sensation de lassitude, de faiblesse ou de manque d'énergie (fatigue)
- constipation

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- modification de la texture des cheveux
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ezmekly**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ezmekly**

La substance active est le mirdamétinib.

Ezmekly 1 mg, gélules

Chaque gélule contient 1 mg de mirdamétinib.

Ezmekly 2 mg, gélules

Chaque gélule contient 2 mg de mirdamétinib.

Les autres composants sont :

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 « Ezmekly contient du sodium »)

Stéarate de magnésium (E572)

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine (E441)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Bleu brillant (E133)

#### Encre d'impression

Hydroxyde de potassium (E525)

Propylèneglycol (E1520)

Eau purifiée

Gomme laque (E904)

Dioxyde de titane (E171)

### **Comment se présente Ezmekly et contenu de l'emballage extérieur**

Ezmekly 1 mg, gélules

Gélule composée d'un corps opaque de couleur vert clair et d'une coiffe portant l'inscription « MIR 1 mg » à l'encre blanche.

Ezmekly 2 mg, gélules

Gélule composée d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur cyan portant l'inscription « MIR 2 mg » à l'encre blanche.

Ezmekly est conditionné dans des flacons en plastique dotés d'un opercule en aluminium scellé par induction, avec une fermeture de sécurité enfants.

Les gélules d'Ezmekly à 1 mg sont présentées dans une boîte contenant un flacon de 42 gélules. Les gélules d'Ezmekly à 2 mg sont présentées dans une boîte contenant un flacon de 42 ou de 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

MIAS Pharma Limited  
Suite 1 First Floor, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83  
Irlande

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Allemagne

Patheon France  
40 Boulevard De Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
France

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

## Notice : Information du patient

### Ezmekly 1 mg, comprimés dispersibles mirdamétinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit (ou à votre enfant). Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ezmekly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ezmekly
3. Comment prendre Ezmekly
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ezmekly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Ezmekly et dans quels cas est-il utilisé

Ezmekly contient une substance active appelée le mirdamétinib ; c'est un inhibiteur de la protéine kinase activée par les mitogènes (MEK).

Ezmekly est utilisé pour traiter les neurofibromes plexiformes chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie génétique appelée neurofibromatose de type 1 (NF1).

Les personnes atteintes de NF1 présentent une mutation (modification) dans le gène qui code pour une protéine appelée neurofibromine. La mutation entraîne la perte de cette protéine, permettant ainsi aux tumeurs de se développer sur les nerfs du corps.

Ezmekly agit en bloquant certaines protéines impliquées dans la croissance de ces cellules tumorales, dans le but de réduire leur taille.

Si vous avez des questions sur la façon dont Ezmekly agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ezmekly

##### Ne prenez jamais Ezmekly

Si vous (ou votre enfant) êtes allergique au mirdamétinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Ezmekly, ou si l'un des événements suivants survient pendant que vous (ou votre enfant) prenez Ezmekly. Votre médecin pourrait décider de réduire la dose, ou d'interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive :

### **Problèmes oculaires**

Ezmekly peut causer des problèmes oculaires pouvant conduire à une cécité (vous rendre aveugle) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Un médecin (ophtalmologiste) devra contrôler votre vision (ou celle de votre enfant) avant et régulièrement pendant le traitement. Informez immédiatement votre médecin si votre vision est floue ou en cas de toute autre modification de votre vision pendant le traitement.

### **Problèmes cardiaques**

Ezmekly peut diminuer la quantité de sang pompée par votre cœur (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Dans les études cliniques sur Ezmekly à la dose recommandée, cela n'a provoqué aucun symptôme, mais vous pourriez toutefois ressentir de la fatigue. En cas de fatigue, informez votre médecin. Votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de votre cœur avant et pendant votre traitement par Ezmekly.

### **Éruption cutanée**

Les éruptions cutanées sont très fréquentes avec Ezmekly et peuvent également devenir graves. En cas d'éruption cutanée pouvant rendre votre peau bosselée ou ressembler à de l'acné, informez votre médecin (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Votre médecin pourra vous donner des conseils sur la prise en charge de votre éruption cutanée, y compris un traitement (par ex., une crème).

### **Grossesse**

Ezmekly n'est pas recommandé pendant la grossesse. Informez immédiatement votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » ci-dessous.

### **Enfants de moins de 2 ans**

Ne donnez pas Ezmekly à des enfants de moins de 2 ans. Il n'a pas été étudié chez les enfants de cet âge.

### **Autres médicaments et Ezmekly**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ( ou votre enfant) prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes, pendant votre traitement par Ezmekly.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ezmekly n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il pourrait nuire à votre enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin pourrait vous demander de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement.

Vous ou votre partenaire ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Voir « Contraception – informations pour les femmes et les hommes » ci-dessous.

Si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin.

### **Contraception – informations pour les femmes et les hommes**

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez ce médicament et pendant les 6 mois suivant la prise de la dernière dose. Si vous êtes un homme et que votre partenaire est en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez ce médicament et pendant les 3 mois suivant la prise de la dernière dose. On ignore si Ezmekly réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Veuillez informer votre médecin si vous ou votre partenaire prenez un contraceptif hormonal, car il pourrait vous recommander d'utiliser une deuxième forme de contraception (par ex., des préservatifs).

### **Allaitement**

On ignore si Ezmekly passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Si vous prenez Ezmekly, n'allaitiez pas pendant le traitement et pendant une semaine après la prise de la dernière dose d'Ezmekly.

### **Fertilité (capacité à avoir des enfants)**

Ezmekly peut réduire la fertilité chez les hommes et les femmes. Vous devez en discuter avec votre médecin avant de commencer le traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ezmekly peut provoquer des effets secondaires, notamment de la fatigue (sensation de lassitude ou de faiblesse) et une vision floue (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »), qui peuvent affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des problèmes de vision (comme une vision floue).

### **Ezmekly contient du sodium**

Chaque comprimé dispersible contient moins de 23 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table). Cela signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Ezmekly**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité prendre**

Votre médecin déterminera la dose appropriée pour vous (ou votre enfant) en fonction de votre taille et de votre poids. La dose maximale recommandée est de 8 mg par jour (4 mg toutes les 12 heures). Le médecin vous dira combien de comprimés d'Ezmekly vous devez prendre.

### **Comment le prendre**

- Prenez Ezmekly par voie orale (par la bouche) deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Vous devez prendre ce médicament tous les jours pendant 21 jours, puis l'arrêter pendant 7 jours. Chaque période de 28 jours s'appelle un cycle de traitement.
- Vous pouvez prendre Ezmekly au cours ou en dehors des repas.
- Vous pouvez continuer à prendre ce médicament par cycles de traitement jusqu'à ce que votre maladie s'aggrave ou que les effets secondaires deviennent inacceptables. En cas d'effets secondaires, votre médecin pourrait décider de réduire votre dose, ou d'interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les comprimés dispersibles peuvent être :

- 1) Avalés entiers avec de l'eau. Ne pas diviser les comprimés.

**OU**

- 2) Dissous dans de l'eau. Suivez les instructions suivantes pour dissoudre le comprimé :
  - a) Vous pouvez utiliser un gobelet doseur (et une seringue de 10 ml, si nécessaire) fourni par votre médecin ou pharmacien pour préparer et administrer le médicament.
  - b) Dissolvez le nombre prescrit de comprimés dispersibles dans une petite quantité (environ 5 à 10 ml) d'eau dans le gobelet doseur.
  - c) Agitez doucement pour faire disparaître les grumeaux. Veillez à ne pas renverser de médicament. Le médicament sera blanc et trouble.
  - d) Administrez le médicament préparé par voie orale (par la bouche). Le médicament peut également être aspiré dans une seringue à partir du gobelet doseur, puis administré.
  - e) Après avoir avalé la suspension, il est possible qu'il reste un peu de médicament (résidu) à l'intérieur du gobelet doseur ou de la seringue, même s'il est difficile à voir.
  - f) Rincez le gobelet ou la seringue avec une petite quantité supplémentaire (environ 5 à 10 ml) d'eau, puis administrez.
  - g) Le comprimé dispersible doit uniquement être dissous dans de l'eau.

**OU**

- 3) Administré au moyen d'une sonde d'alimentation.
  - a) Consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant d'administrer la suspension d'Ezmekly au moyen d'une sonde d'alimentation. Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien devra vous montrer comment administrer la suspension d'Ezmekly au moyen d'une sonde d'alimentation.
  - b) La suspension d'Ezmekly peut être administrée au moyen d'une sonde d'alimentation nasogastrique (NG) ou gastrique (G) de taille CH8 ou plus.
  - c) N'utilisez que des sondes d'alimentation en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyuréthane (PUR).
  - d) Vous pourriez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT pour connecter la seringue à la sonde d'alimentation.
  - e) Suivez les étapes ci-dessus pour dissoudre correctement le comprimé.
  - f) Après avoir dissous le comprimé dans 5 à 10 ml d'eau, la suspension buvable doit être aspirée dans une seringue à partir du gobelet doseur.
  - g) Administrez lentement la suspension dans la sonde d'alimentation en tenant la seringue en position horizontale.
  - h) Utilisez 5 à 10 ml d'eau supplémentaires pour rincer le gobelet ; aspirez ensuite l'eau de rinçage dans la seringue, puis administrez lentement dans la sonde d'alimentation.
  - i) Rincez la sonde d'alimentation conformément aux instructions du fabricant immédiatement avant et après l'administration de la suspension d'Ezmekly.

**Si vous (ou votre enfant) êtes malade après avoir pris Ezmekly**

Si vous êtes malade (vomissez) à tout moment après avoir pris Ezmekly, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Si vous (ou votre enfant) avez pris plus d'Ezmekly que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Ezmekly que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous (ou votre enfant) oubliez de prendre Ezmekly**

Si vous oubliez de prendre une dose d'Ezmekly, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Si vous (ou votre enfant) arrêtez de prendre Ezmekly**

N'arrêtez pas de prendre Ezmekly si votre médecin ne vous l'a pas demandé, car cela pourrait aggraver votre maladie.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Contactez votre médecin si vous présentez un effet indésirable quel qu'il soit. Votre médecin pourra interrompre le traitement par Ezmekly jusqu'à ce que vos symptômes s'améliorent et/ou il pourra réduire la dose que vous recevez (voir rubrique 3 « Comment le prendre »).

### **Effets indésirables graves**

**Problèmes oculaires** (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Ezmekly peut causer des problèmes oculaires chez les adultes et les enfants. Certains de ces problèmes oculaires peuvent entraîner une obstruction de la veine qui draine l'œil (occlusion de la veine rétinienne) ou un décollement de différentes couches de l'œil (décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine). Informez immédiatement votre médecin si votre vision est floue ou en cas de toute autre modification de votre vue pendant le traitement. Si vous présentez les symptômes suivants, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ce médicament ou vous envoyer chez un spécialiste :

- vision floue ;
- autres modifications de votre vision (par ex., diminution de la vision, points de couleur devant les yeux).

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

### **Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

#### Adultes

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée avec une zone plate décolorée ou des bosses ressemblant à de l'acné (dermatite acnéiforme)
- diarrhée
- augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques
- sensation de malaise (nausée)
- vomissements
- douleur dans les muscles ou les os
- sensation de lassitude, de faiblesse ou de manque d'énergie (fatigue)
- douleur d'estomac (abdominale)
- constipation
- éruption cutanée
- maux de tête
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques, mise en évidence par des analyses de sang
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)
- diminution de la quantité de sang pompée par le cœur (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche)
- sécheresse de la peau
- démangeaisons
- chute ou raréfaction des cheveux (alopécie)

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution des taux sanguins de neutrophiles et de leucocytes (des types de globules blancs qui aident à lutter contre les infections)
- plaies dans la bouche (stomatite)
- sécheresse de la bouche
- infection autour des ongles (périonyxis)
- éruption cutanée sèche ou accompagnée de démangeaisons (eczéma)
- modification de la couleur des cheveux
- modification de la texture des cheveux

### Enfants

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques
- diarrhée
- éruption cutanée avec une zone plate décolorée ou des bosses ressemblant à de l'acné (dermatite acnéiforme)
- douleur dans les muscles ou les os
- douleur d'estomac (abdominale)
- sensation de malaise (nausée)
- vomissements
- diminution de la quantité de sang pompée par le cœur (diminution de la fraction d'éjection)
- maux de tête
- éruption cutanée
- infection autour des ongles (périonyxis)
- diminution des taux sanguins de neutrophiles et de leucocytes (des types de globules blancs qui aident à lutter contre les infections)
- plaies dans la bouche (stomatite)
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques mise en évidence par des analyses de sang
- sécheresse de la peau
- chute ou raréfaction des cheveux (alopécie)
- éruption cutanée sèche ou accompagnée de démangeaisons (eczéma)
- démangeaisons
- modification de la couleur des cheveux
- sensation de lassitude, de faiblesse ou de manque d'énergie (fatigue)
- constipation

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- modification de la texture des cheveux
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ezmekly**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Après dissolution du ou des comprimés dans l'eau, la suspension est stable pendant jusqu'à 6 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ezmekly**

La substance active est le mirdamétinib.

Chaque comprimé dispersible contient 1 mg de mirdamétinib.

Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 « Ezmekly contient du sodium »)

Sucralose (E955)

Stéarate de magnésium (E572)

Arôme de raisin :

Sirop de glucose déshydraté

Arôme naturel

Amidon de maïs modifié (E1422)

Triacétate de glycéryle (E1518)

### **Comment se présente Ezmekly et contenu de l'emballage extérieur**

Ezmekly 1 mg, comprimés dispersibles

Comprimé dispersible ovale, blanc à blanc cassé de 6 mm × 9 mm, avec la lettre « S » gravée sur une face.

Ezmekly est conditionné dans des flacons en plastique dotés d'un opercule en aluminium scellé par induction, avec une fermeture de sécurité enfants. Les flacons contiennent une boule de coton.

Les comprimés dispersibles d'Ezmekly à 1 mg sont présentés dans une boîte contenant un flacon de 42 ou de 84 comprimés dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Pays-Bas

**Fabricant**

MIAS Pharma Limited  
Suite 1 First Floor, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock, D13 WC83  
Irlande

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
Allemagne

Patheon France  
40 Boulevard De Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

<----->