RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYFORTIC® 180 mg, et 360 mg. Comprimés pelliculés gastro-résistants.

2. COMPOSITION

a. Composition des comprimés gastro-résistants 180mg

Sodium mycophénolate…….192,4 mg

équivalent acide mycophenolique : 180 mg

Liste des excipients :

- Lactose anhydre
- Crospovidone
- Povidone (K-30)
- Amidon de maïs
- Silice colloïdal
- Stéarate de magnésium

b. Composition des comprimés gastro-résistants 360mg

Sodium mycophénolate…….334,8 mg

équivalent acide mycophenolique : 360 mg

Liste des excipients :

- Lactose anhydre
- Crospovidone
- Povidone (K-30)
- Amidon de maïs
- Silice colloïdal
- Stéarate de magnésium

Excipient à effet notoire : lactose anhydre

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés gastro-résistants. Boîtes de 120.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Myfortic, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, est indiqué dans la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Instructions posologiques usuelles

La mise en place et le suivi du traitement par Myfortic doivent être effectués par des médecins spécialistes de la transplantation.

Le traitement par Myfortic doit être débuté dans les 48 heures suivant la transplantation. La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne: 1440 mg).

Myfortic peut être pris indépendamment des repas. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastro-résistant.

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Myfortic pour les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. C'est pourquoi l'utilisation de Myfortic chez les enfants et les adolescents ne peut pas être recommandée.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans cette population de patients.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients chez qui la fonction du greffon rénal ne s'active qu'avec retard. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant subi une transplantation rénale et souffrant d'une grave pathologie hépatique parenchymateuse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité, y compris anaphylaxies, au mycophénolate sodique, au mycophénolate mofétil, au lactose, au galactose ou à l'un des excipients. (voir «Mises en garde et précautions»).

En raison de son potentiel mutagène et tératogène, Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse (voir «Grossesse, Allaitement»).

Myfortic est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception hautement efficace (voir «Grossesse, Allaitement»).

Myfortic est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir «Grossesse, Allaitement»).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Dans le cadre de la surveillance du marché, des cas de réactions graves d'hypersensibilité, y compris angiœdèmes et anaphylaxies, ont été rapportés sous acide mycophénolique, avec ou sans traitement concomitant, prémédication et/ou antécédents de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions sont généralement survenues dans les minutes à un jour après l'initiation du traitement par l'acide mycophénolique. Il est recommandé d'arrêter définitivement l'acide mycophénolique en cas de survenue de signes ou symptômes d'une réaction anaphylactique. Le patient doit recevoir immédiatement un traitement médical approprié et être surveillé jusqu'à disparition des symptômes (voir «Contre-indications» et «Effets indésirables»).

Patients présentant un déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT)

Myfortic est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). C'est pourquoi il ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT), tel qu'il apparaît lors des syndromes rares de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller.

Femmes en âge de procréer, femmes enceintes ou qui allaitent

L'utilisation de Myfortic est liée à un risque accru de perte de la grossesse y compris d'avortement spontané et de malformations congénitales. Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Myfortic sera instauré uniquement en présence d'un test de grossesse dont le résultat est négatif (voir «Grossesse, Allaitement»).

Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir «Grossesse, Allaitement»).

Tumeurs malignes

Les patients traités par des immunosuppresseurs (y compris Myfortic), en particulier lors d'un traitement de longue durée et avec des doses élevées, présentent un risque accru de développer un lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir «Effets indésirables»). Pour Myfortic, il existe en plus des signes de génotoxicité (voir «Données précliniques»). De manière générale, afin de limiter le risque de cancer cutané, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Infections

Une immunosuppression sévère augmente la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les sepsis (voir «Effets indésirables»).

La réactivation d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) a été rapportée chez des patients traités par des immunosuppresseurs, y compris par des dérivés de l'acide

mycophénolique (MPA) tels que le mycophénolate sodique (Myfortic®) et le mycophénolate mofétil (MMF, CellCept®). Il est recommandé de surveiller les patients infectés à la recherche de signes cliniques et diagnostiques d'une infection active par le VHB ou le VHC.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, occasionnellement à issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA, tels que le MMF et Myfortic® (voir «Effets indésirables»). La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une infection opportuniste du SNC due au virus JC. La maladie sous-jacente, un traitement associé comportant d'autres immunosuppresseurs et le long temps de latence de l'encéphalopathie rendent difficile l'évaluation du lien causal, mais on ne peut pas exclure un rôle de l'acide mycophénolique dans la pathogenèse. Chez les patients immunodéprimés présentant des symptômes neurologiques, les médecins doivent envisager une leucoencéphalopathie multifocale progressive lors du diagnostic différentiel.

Chez les patients immunodéprimés présentant une dégradation de la fonction rénale, une néphropathie associée à un polyomavirus (PVAN), en particulier à la suite d'une infection à virus BK, doit être prise en considération lors du diagnostic différentiel (voir «Effets indésirables»).

En raison de l'effet cytostatique de Myfortic sur les lymphocytes B et T, la maladie COVID-19 peut être plus grave. En cas d'une maladie COVID-19 cliniquement significative, des mesures cliniques appropriées doivent être envisagées.

Vaccinations

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par le MPA, les vaccinations peuvent être moins efficaces et que l'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée. La vaccination antigrippale peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination contre la grippe.

Troubles gastro-intestinaux

Comme le MPA a été associé à une incidence accrue d'événements indésirables de nature digestive, y compris de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, de perforation ou d'hémorragie, Myfortic doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une pathologie digestive active grave.

Modifications de la formule sanguine

En outre, chez les patients sous Myfortic, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie ou d'une anémie, qui peut être en relation avec le traitement lui-même par le MPA (acide mycophénolique), ou qui peut être la conséquence du traitement concomitant, d'une infection virale ou d'une combinaison de ces facteurs.

Une numération formule sanguine doit être effectuée une fois par semaine pendant le premier mois du traitement et ensuite deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. En cas de survenue d'une neutropénie

avec un nombre absolu de neutrophiles < 1.5 × 10^3/µl ou d'une anémie, une interruption ou un arrêt définitif du traitement par Myfortic peut être nécessaire.

Des cas d'aplasie de la lignée érythrocytaire (pure red cell aplasia, PRCA) ont été rapportés chez des patients traités par l'acide mycophénolique en association avec d'autres immunosuppresseurs. La manière dont l'acide mycophénolique déclenche une PRCA et l'influence des autres immunosuppresseurs et de leur association demeurent inconnues. Dans quelques cas, la PRCA a été réversible après la diminution ou l'arrêt de la dose. Chez les patients transplantés, une réduction de l'immunosuppression signifie une augmentation du risque de rejet. Des modifications du traitement par Myfortic chez les patients transplantés ne doivent donc avoir lieu que sous très haute surveillance afin de minimiser le risque de rejet.

Les patients traités par Myfortic doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement au médecin tout signe d'infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression.

Myfortic contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre Myfortic.

Myfortic 180 mg, comprimés pelliculés: ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est pratiquement «sans sodium».

Myfortic 360 mg, comprimés pelliculés: ce médicament contient 26 mg de sodium par comprimé pelliculé, soit 1.3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Influence du médicament sur d'autres substances

Myfortic a été administré en association avec les substances suivantes dans le cadre des essais cliniques: sérum anti-lymphocytaire, basiliximab, ciclosporine sous forme de microémulsion et corticoïdes. L'efficacité et la sécurité d'une utilisation de Myfortic en association avec d'autres agents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et le tacrolimus n'ont pas été étudiées. Il est recommandé de ne pas administrer Myfortic avec l'azathioprine, étant donné que les deux substances peuvent provoquer une aplasie de la moelle osseuse. Pour le tacrolimus, voir «Interactions».

Protecteurs gastriques

Antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium ou de l'hydroxyde d'aluminium

L'administration concomitante de Myfortic et d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium ou de l'hydroxyde d'aluminium a conduit à une réduction de 37% de l'ASC du MPA et de 25% de la concentration maximale du MPA. C'est pourquoi l'administration concomitante d'antiacides (contenant de l'hydroxyde de magnésium ou de l'hydroxyde d'aluminium) doit être évitée.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Chez des volontaires sains, aucune modification de la pharmacocinétique du MPA n'a été observée après une administration concomitante de Myfortic et de pantoprazole (40 mg 2 fois par jour pendant quatre jours précédents).

Cholestyramine et autres médicaments ayant un effet sur le cycle entéro-hépatique: du fait de sa capacité à bloquer l'absorption primaire ainsi que le cycle entéro-hépatique des médicaments, la cholestyramine peut réduire la biodisponibilité du MPA. En raison d'un risque de réduction de l'efficacité du MPA, l'utilisation concomitante de cholestyramine ou d'autres médicaments ayant un effet sur le cycle entéro-hépatique, comme les antibiotiques, ne doit se faire que sous surveillance étroite des concentrations de MPA. Aucune étude n'a été conduite avec les antibiotiques.

Tacrolimus: la pharmacocinétique de MPA et de MPAG (glucuronide de l'acide mycophénolique) à l'état d'équilibre a été mesurée à la fois sous traitement par ciclosporine et sous traitement par tacrolimus dans un essai croisé réalisé chez des transplantés rénaux stables. Sous traitement par tacrolimus, l'ASC moyenne du MPA était 19% plus élevée et la concentration maximale C_{max} environ 20% plus basse, comparativement au traitement par la ciclosporine. L'ASC moyenne et la C_{max} de MPAG étaient environ 30% plus basses sous traitement par tacrolimus que sous ciclosporine. Les taux de MPA et éventuellement la posologie de Myfortic devront être adaptés lors du passage de l'association ciclosporine plus Myfortic à tacrolimus plus Myfortic (voir «Mises en garde et précautions»).

Ciclosporine A: la pharmacocinétique de la ciclosporine sous forme de microémulsion n'est pas influencée par l'administration d'une dose de Myfortic à l'état d'équilibre.

Influence d'autres substances sur le médicament

L'aciclovir et d'autres médicaments, qui sont sécrétés activement par les tubules, peuvent entrer en compétition avec le MPAG pour la sécrétion tubulaire. En cas d'administration de ce genre d'associations, une surveillance étroite des patients s'impose.

Ganciclovir: la pharmacocinétique du MPA et celle du MPAG ne sont pas influencées par l'administration concomitante de ganciclovir. La clairance du ganciclovir n'est pas modifiée par des concentrations plasmatiques de MPA situées dans la fenêtre thérapeutique. Chez les patients insuffisants rénaux traités simultanément par Myfortic et par le ganciclovir, les recommandations posologiques relatives au ganciclovir doivent être respectées et les patients surveillés attentivement.

Contraceptifs oraux: comme les effets d'un traitement par Myfortic sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux ne sont pas connus, il est possible que l'efficacité des contraceptifs oraux soit influencée négativement.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Grossesse

Myfortic est contre-indiqué durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception hautement efficace (voir «Contre-indications»).

Avant le début du traitement, les patients en âge de procréer, hommes et femmes, doivent être avertis du risque accru d'avortements spontanés pendant la grossesse ainsi que du risque de malformations congénitales et ils doivent être conseillés au sujet de la prévention et de la planification d'une grossesse.

L'utilisation de Myfortic pendant la grossesse est liée à un risque accru de malformations congénitales. Bien qu'il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur Myfortic chez la femme enceinte, des malformations congénitales, parfois également des malformations multiples, ont été décrites dans le cadre de la période de suivi après la commercialisation du mycophénolate mofétil chez les enfants de patients exposés au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse. Les malformations suivantes ont été les plus fréquemment signalées:

- malformations au niveau du visage, p. ex. fente labiale, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme orbitaire;
- anomalies de l'oreille (p. ex. malformation ou absence de l'oreille externe/moyenne) et de l'œil (p. ex. colobome, microphtalmie);
- malformations des doigts (p. ex. polydactylie, syndactylie, brachydactylie);
- anomalies cardiaques, telles que communications interauriculaire et interventriculaire;;
- malformations de l'œsophage (p. ex. atrésie de l'œsophage);
- malformations du système nerveux (p. ex. spina bifida).

Dans la littérature médicale spécialisée, il est décrit que 23 à 27% des nouveau-nés vivants après une grossesse ayant eu lieu en présence de mycophénolate mofétil sont porteurs de malformations. En comparaison, le risque de malformations dans la population générale est estimé à environ 2%, et à environ 4 à 5% chez les patientes ayant subi une greffe d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs que le mycophénolate mofétil.

Chez les patientes exposées au mycophénolate mofétil, principalement pendant le premier trimestre de grossesse, des avortements spontanés se sont produits. Dans la littérature médicale spécialisée, le risque après une exposition au mycophénolate mofétil est estimé à 45 à 49%, par rapport à un taux situé entre 12 et 33% chez les patientes ayant subi une greffe d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Le MMF étant transformé en MPA après administration orale ou intraveineuse, ces risques doivent également être pris en considération lors de l'administration de Myfortic.

Le potentiel tératogène du MPA a été observé en expérimentation animale (voir «Données précliniques»). Les études expérimentales menées chez les animaux avec le MMF ont démontré une toxicité sur la reproduction et une tératogénicité chez le rat et le lapin.

Avant de débuter un traitement par Myfortic chez les femmes en âge de procréer, deux tests de grossesse (bêta-HCG dans le sérum ou l'urine) avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml doivent être effectués, et leurs résultats doivent être négatifs. Le deuxième test doit être effectué 8 à 10 jours après le premier test et immédiatement avant le début du traitement par Myfortic. Lors des consultations de suivi de routine, les tests de grossesse doivent être répétés. Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec les patientes. Les patientes devront être informées qu'elles doivent immédiatement avertir leur médecin si elles tombent enceintes.

Avant et pendant le traitement par Myfortic, de même que pendant les 6 semaines qui suivent son arrêt, en raison du potentiel mutagène et tératogène de Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception fiables simultanément, l'une d'elles au moins devant être une méthode de contraception hautement efficace, à moins que la patiente ne décide de pratiquer l'abstinence sexuelle comme méthode de contraception.

L'utilisation du préservatif est recommandée aux hommes ayant une activité sexuelle au cours du traitement et pendant au moins 90 jours après la prise de la dernière dose. Cela s'applique aussi bien aux hommes en âge de procréer qu'aux hommes ayant subi une vasectomie, car les risques encourus lors d'un transfert de sperme existent également pour les hommes ayant subi une vasectomie. En outre, il est recommandé aux partenaires féminines des patients de sexe masculin d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace au cours du traitement et pendant 90 jours après la prise de la dernière dose**.**

Allaitement

Des données limitées montrent que l'acide mycophénolique passe dans le lait maternel. En raison du potentiel de réactions indésirables sévères chez le nourrisson, Myfortic est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir «Contre-indications»).

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

Aucune étude n'a été conduite quant aux effets de Myfortic sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au vu des effets indésirables rapportés à ce jour, ces effets sont peu probables.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de deux essais cliniques contrôlés avec Myfortic vs le mycophénolate mofétil (randomisation 1:1) en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes chez 423 patients transplantés de novo et chez 322 patients sous traitement d'entretien (patients ayant subi une transplantation il y a plus de

6 mois), ainsi qu'après la commercialisation. L'incidence des événements indésirables s'est révélée comparable pour les deux traitements dans chacun des deux collectifs.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la leucopénie (19.2%) et la diarrhée (23.5%).

Globalement, le risque d'effets indésirables est accru chez les patients âgés en raison de l'immunosuppression.

Tumeurs malignes: les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, y compris le MPA, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir «Mises en garde et précautions»). Des maladies lymphoprolifératives ou des lymphomes ont été observés chez 2 patients transplantés de novo (0.9%) et chez 2 patients sous traitement d'entretien (1.3%); des cancers cutanés ne rentrant pas dans la catégorie des mélanomes sont survenus chez 0.9% des patients transplantés de novo et chez 1.8% des patients sous traitement d'entretien; d'autres modifications de nature maligne ont été observées chez 0.5% des patients transplantés de novo et chez 0.6% des patients sous traitement d'entretien.

Infections opportunistes : tous les patients transplantés présentent un risque accru de développer des infections opportunistes; ce risque augmente avec le degré d'immunosuppression (voir «Mises en garde et précautions»). Chez les patients transplantés rénaux de novo traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et qui ont été suivis pendant une année, les infections les plus fréquemment observées ont été celles à CMV, à Candida et au virus herpes simplex. Des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie déclarée) ont été observées chez 21.6% des patients transplantés de novo et chez 1.9% des patients sous traitement d'entretien.

Effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de Myfortic

Les effets indésirables suspectés d'être imputables au MPA et rapportés chez ≥ 10% et chez 1 à < 10% des patients transplantés rénaux traités par Myfortic administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes dans l'un ou l'autre des deux essais cliniques contrôlés, ainsi que les effets indésirables qui ont été identifiés sur la base des expériences post-commercialisation, sont listés ci-dessous.

Fréquences

«Très fréquent» (≥ 1/10), «fréquent» (< 1/10, ≥ 1/100), «occasionnel» (< 1/100, ≥ 1/1000), «rare» (< 1/1000, ≥ 1/10 000), «très rare» (< 1/10 000). «fréquence inconnue» (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquent: leucopénie (19.2%).
- Fréquent: anémie, thrombopénie.
- Des cas isolés de lymphocèle, lymphopénie et neutropénie ont été rapportés.

Affections du système immunitaire

- *Fréquence inconnue: réaction d'hypersensibilité (y compris angiœdème et anaphylaxie)**

Affections du système nerveux

- Fréquent: vertiges, céphalées.
- Occasionnel: tremblements.
- Des cas isolés d'insomnies ont été rapportés.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- Occasionnel: maladies lymphoprolifératives.
- Des cas isolés de papillome de la peau, de carcinome basocellulaire, de sarcome de Kaposi et de carcinome épidermoïde ont été rapportés.

Infections et infestations

- Très fréquent: infections virales, bactériennes et fongiques (jusqu'à 22.1%), telles qu'infection urinaire, zona, candidose orale, sinusite, gastroentérite, infection par l'herpes simplex, rhinopharyngite.
- Fréquent: infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie.
- Occasionnel: infections de blessures.
- Des cas isolés de sepsis, d'ostéomyélite ont été rapportés.

Affections psychiatriques

- Fréquent: anxiété.
- Des cas isolés d'idées délirantes ont été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquent: hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie.
- Fréquent: hyperkaliémie, hypomagnésémie.
- Occasionnel: anorexie, hyperlipidémie, hypophosphatémie.
- Des cas isolés de diabète sucré et d'hypercholestérolémie ont été rapportés.

Affections oculaires

- Des cas isolés de conjonctivite et de vision trouble ont été rapportés.

Affections cardiaques

- Occasionnel: tachycardie.
- Des cas isolés d'œdème pulmonaire et d'extrasystoles ventriculaires ont été rapportés.

Affections vasculaires

- Très fréquent: hypertension artérielle, hypotension.
- Fréquent: aggravation d'une hypertension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquent: toux, dyspnée, dyspnée à l'effort.
- Occasionnel: pneumopathie interstitielle y compris fibrose pulmonaire d'issue fatale.
- Des cas isolés de congestion pulmonaire et de respiration sifflante ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: diarrhées (23.5%).

- Fréquent: distension abdominale, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, selles molles, nausées, vomissements.
- Occasionnel: tension douloureuse de la paroi abdominale, pancréatite, éructation, hémorragie gastro-intestinale.
- Des cas isolés de mauvaise haleine, d'iléus, d'œsophagite, d'ulcère gastroduodénal, de subiléus, de sécheresse buccale, d'ulcères au niveau des lèvres, d'obstruction du conduit parotidien, maladie du reflux gastro-œsophagien, d'hyperplasie gingivale et de péritonite ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

- Fréquent: tests de la fonction hépatique anormaux.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Occasionnel: alopécie, contusion, acné.
- Rare: rash.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

- Fréquent: arthralgie, asthénie, myalgie.
- Occasionnel: crampes musculaires.
- Des cas isolés d'arthrite et de douleurs dorsales ont été rapportés.

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquent: augmentation de la créatininémie.
- Occasionnel: rétrécissement urétral.
- Des cas isolés d'hématurie et de nécrose tubulaire rénale ont été rapportés.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent: fatigue, fièvre.
- Occasionnel: maladies de type grippal, œdèmes périphériques, douleurs.
- Des cas isolés d'œdèmes au niveau des extrémités inférieures, de rigidité et de faiblesse ont été rapportés.
- *Fréquence inconnue:* syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse *de novo* des purines*.

* Effets indésirables ayant été identifiés au moyen de l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables suivants sont associés à un effet de classe des dérivés de l'acide mycophénolique:

colite, œsophagite (y compris colite et œsophagite à CMV), gastrite à CMV, pancréatite, perforation intestinale, hémorragies gastro-intestinales, ulcères gastriques, ulcères duodénaux, iléus, infections sévères menaçant parfois le pronostic vital y compris méningite, endocardite infectieuse, tuberculose et infections mycobactériennes atypiques, néphropathie associée à un polyomavirus (PVAN), surtout à la suite d'une infection à virus BK, cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), occasionnellement à issue fatale, agranulocytose, neutropénie, pancytopénie. Des cas d'aplasie de la lignée érythrocytaire (pure red cell aplasia, PRCA) ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir « Mises en garde et précautions »).

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 : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Il existe quelques rapports de surdosage volontaire ou involontaire de Myfortic, mais les effets indésirables attendus ne se sont pas manifestés chez tous les patients. Dans les cas de surdosage où des effets indésirables ont été rapportés, ces derniers ont fait partie du profil de sécurité connu de cette classe de substances. Ainsi, un surdosage de Myfortic peut provoquer une immunosuppression excessive, ce qui augmente la susceptibilité aux infections, notamment aux infections opportunistes et létales ainsi qu'au sepsis. En cas de dyscrasie sanguine (p. ex. neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles < 1.5 × 103/µl ou anémie), il peut être indiqué d'arrêter de manière temporaire ou définitive le traitement par Myfortic.

Bien qu'une dialyse puisse être tentée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, il ne faut pas s'attendre à ce que des quantités cliniquement significatives de MPA actif puissent être éliminées, en raison en particulier de la très forte liaison du MPA aux protéines plasmatiques (97%). Des substances liant l'acide biliaire telles que la cholestyramine peuvent réduire l'exposition systémique au MPA en intervenant dans le cycle entéro-hépatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: **L04 AA06**

Mécanisme d'action

Le mycophénolate sodique est le sel sodique de l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase

(IMPDH) qui inhibe la voie de synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine sans être intégré à l'ADN.

Étant donné que la prolifération des lymphocytes T et B est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques de suppléance, le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Le mécanisme d'action du MPA est donc complémentaire de celui des inhibiteurs de la calcineurine qui interfèrent avec la transcription des cytokines et les lymphocytes T au repos.

Efficacité clinique :

Deux études multicentriques, randomisées et en double aveugle ont été effectuées chez l'adulte en vue de l'autorisation de Myfortic (MPA). Ces deux études ont été contrôlées contre un traitement de référence; le mycophénolate mofétil (MMF), disponible dans le commerce, a été utilisé comme substance de comparaison.

La première étude a été conduite chez 423 patients transplantés rénaux *de novo* (ERLB301). La deuxième étude a été conduite chez 322 greffés rénaux stables (ERLB302).

Patients adultes transplantés rénaux de novo (étude ERLB301)

Cette étude *de novo*, randomisée, en double aveugle et avec double placebo («double dummy») (ERLB301) a été réalisée chez 423 patients transplantés rénaux (MPA = 213, MMF = 210), âgés de 18 à 75 ans. Les critères d'évaluation étaient l'échec du traitement, défini comme une réaction de rejet aigu confirmé par biopsie (BPAR) survenant pour la première fois, une perte du greffon, un décès ou une absence de suivi, après 6 mois (critère d'évaluation principal) et après 12 mois de traitement (co-critère principal). L'étude a révélé des résultats comparables pour Myfortic et pour le MMF.

Les patients ont reçu soit le MPA (1.44 g/jour), soit le MMF (2 g/jour) en association avec la ciclosporine et des corticoïdes pendant 12 mois après la transplantation (1re dose dans les 48 heures après la transplantation). 41% des patients ont reçu un traitement d'induction par des anticorps (anticorps anti-lymphocytes ou anti-thymocytes ou basiliximab). Un traitement d'induction par des anticorps a été administré aux patients des deux groupes, MPA (39.4%) et MMF (42.9%).

Une équivalence thérapeutique a pu être démontrée quant à l'incidence des pertes d'efficacité après 6 mois (MPA 25.8% vs MMF 26.2%; IC à 95%: [-8.7, +8.0]). Les critères d'équivalence thérapeutique ont été remplis: l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence d'incidence entre les principaux critères d'évaluation (BPAR, perte du greffon, décès ou absence de suivi à 6 mois) était entièrement situé dans l'intervalle (-12%, 12%). Après 12 mois, l'incidence du BPAR, des pertes du greffon ou des décès a été de 26.3% (MPA) et de 28.1% (MMF) et celle isolée du BPAR a été de 22.5% (MPA) et de 24.3% (MMF). Parmi les patients présentant un BPAR, l'incidence des réactions de rejet aigu sévère a été de 2.1% (MPA) vs 9.8% (MMF) (p = ns).

Tableau 1 Analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité et de ses composants à 6 et 12 mois (étude ERLB301)

	MPA 1.44 g/jour (n = 213) n (%)	**MMF 2 g/jour (n = 210)** n (%)	**IC à 95% MPA-MMF**
6 mois			
Réaction de rejet aigu confirmé par biopsie, perte du greffon, décès ou absence de suivi	55 (25.8)	55 (26.2)	(-8.7, 8.0)
Réaction de rejet aigu confirmé par biopsie	46 (21.6)	48 (22.9)	(-9.2, 6.7)
Perte du greffon ou décès	8 (3.8)	11 (5.2)	(-5.4, 2.5)
Perte du greffon	7 (3.3)	9 (4.3)	(-4.6, 2.6)
Décès	1 (0.5)	2 (1.0)	
Absence de suivi*	3 (1.4)	0	
12 mois			
Réaction de rejet aigu confirmé par biopsie, perte du greffon, décès ou absence de suivi	60 (28.2)	59 (28.1)	(-8.5, 8.6)
Réaction de rejet aigu confirmé par biopsie	48 (22.5)	51 (24.3)	(-9.8, 6.3)
Perte du greffon ou décès	10 (4.7)	14 (6.7)	(-6.4, 2.4)
Perte du greffon	8 (3.8)	9 (4.3)	(-4.3, 3.2)
Décès	2 (0.9)	5 (2.4)	
Absence de suivi*	5 (2.3)	0	

* L'absence de suivi désigne les patients ne pouvant pas être suivis, mais n'ayant pas présenté de réaction de rejet aigu confirmé par biopsie, de perte du greffon ou n'étant pas décédés.

La sécurité globale a été similaire dans les deux groupes thérapeutiques et cliniquement acceptable pour l'indication donnée.

Traitement d'entretien chez les patients adultes transplantés (étude ERLB302)

L'étude sur le traitement d'entretien a été réalisée au moins 6 mois après la transplantation chez 322 patients transplantés rénaux (MPA = 159, MMF = 163) âgés de 18 à 75 ans qui avaient été traités jusqu'à au moins 4 semaines avant le début de l'étude par 2 g/jour de MMF en association avec la ciclosporine, avec ou sans corticoïdes. Les patients ont été randomisés (1:1), attribués au groupe MPA ou MMF et traités par 1.44 g/jour ou 2 g/jour pendant 12 mois. L'objectif des examens était de déterminer la fréquence et la sévérité des événements gastro-intestinaux et de la neutropénie comme critère d'évaluation de l'incidence de la perte d'efficacité (c.-à-d. BPAR, perte du greffon ou décès) à 6 et 12 mois.

Après 3 et 12 mois, l'incidence des événements gastro-intestinaux sous Myfortic était numériquement supérieure à celle sous MMF (26% vs 21% et 32% vs 26%). Seul 1 cas de neutropénie dans le groupe MMF a été identifié comme « adverse event» pendant l'étude. Les deux groupes ont présenté des caractéristiques similaires quant à l'efficacité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de Myfortic est linéaire et proportionnelle à la dose pour une posologie allant de 180 à 2160 mg.

Après administration orale, l'absorption du mycophénolate sodique est presque complète. La biodisponibilité absolue de l'acide mycophénolique (MPA) chez les patients transplantés rénaux stables qui reçoivent en même temps de la ciclosporine est de 71%. Un certain effet de premier passage existe. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de MPA est d'env. 1.5 à 2 h.

Comparée à une administration à jeun, l'administration de 720 mg de Myfortic avec un repas riche en graisses (55 g de graisses, 1000 calories) n'a pas montré d'effets sur l'ASC du MPA. Cependant, une réduction de 33% de la concentration maximale (C_{max}) du MPA a été observée.

En raison du cycle entéro-hépatique, un deuxième pic de MPA est observé 6 à 8 h après l'administration de Myfortic.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du MPA est de 50 l. L'acide mycophénolique et le glucuronide de l'acide mycophénolique sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur respectivement de 97% et de 82%. La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution de la concentration des protéines plasmatiques (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie) ainsi que lors de la prise concomitante de médicaments à forte fixation protéique. Dans ces cas-là, il existe un risque accru d'effets indésirables liés au MPA (voir «Mises en garde et précautions»).

Métabolisme

Le MPA est principalement métabolisé en glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) inactif par la glucuronyl-transférase.

Élimination

La majeure partie du MPA est excrétée par voie urinaire sous forme de MPAG. Le MPAG excrété dans la bile est soumis à un cycle entéro-hépatique.

La demi-vie du MPA est de 11.7 h, sa clairance de 8.6 l/h. La demi-vie du MPAG est plus longue que celle du MPA et est d'env. 15.7 h; sa clairance de 0.45 l/h.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale: les concentrations plasmatiques du MPA en cas de fonction rénale normale ou absente (débit de filtration glomérulaire < 5 ml/min) étaient comparables. Les concentrations plasmatiques de MPAG ont augmenté lorsque la fonction rénale se réduisait; lors d'anurie, elles étaient env. 8 fois plus élevées que la normale. Ni la clairance du MPA ni celle du MPAG n'ont été affectées par l'hémodialyse.

Les concentrations de MPA libre peuvent également augmenter de manière importante en cas d'insuffisance rénale, ce qui pourrait s'expliquer par la diminution de la liaison du MPA aux protéines plasmatiques.

Insuffisance hépatique : chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, le processus de glucuronoconjugaison hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique.

En présence d'une hépatopathie avec prédominance de trouble cholestatique, comme lors d'une cirrhose biliaire primitive, un effet sur le cycle entéro-hépatique ne peut pas être exclu.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent. Les données disponibles sur la pharmacocinétique de Myfortic chez l'enfant sont limitées. La pharmacocinétique après une administration unique de 450 mg/m^2 a été étudiée chez 12 enfants âgés de 5 à 10 ans et chez 13 enfants âgés de 11 à 16 ans. Des valeurs comparables à celles observées chez les adultes ont été relevées : T_{max} 2.50 h, $t_{½}$ 8.5 h.

Sexe : aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de Myfortic n'a été observée selon le sexe.

Patients âgés : la pharmacocinétique de Myfortic n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. La biodisponibilité du MPA ne semble pas être modifiée de manière cliniquement significative par l'âge.

Groupes ethniques/races : après l'administration d'une dose unique de 720 mg de Myfortic à 18 Japonais et caucasiens sains, l'exposition (ASC_{inf}) au MPA et au MPAG a été chez les Japonais respectivement 15 et 22% inférieure à celle observée chez les caucasiens. La concentration maximale (C_{max}) du MPAG a été similaire dans les deux populations ; par contre, la concentration maximale (C_{max}) du MPA a été de 9.6% plus élevée chez les Japonais.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité animale et pharmacologie

Le système hématopoïétique et le système lymphatique ont été les principaux systèmes d'organes affectés dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate sodique chez le rat et la souris. Une anémie aplastique régénérative, dose-dépendante, légère à nette, a été observée chez les rongeurs exposés au MPA. L'analyse des myélogrammes a montré une nette diminution des cellules érythroïdes (érythroblastes polychromatiques et normoblastes) (chez le rat et la souris), ainsi qu'une augmentation de volume dose-dépendante de la rate et une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire (seulement chez la souris). Les rats semblent être légèrement plus sensibles au développement d'une anémie liée au traitement que les souris. Chez le rat, cet effet a été observé essentiellement à des doses supérieures ou égales à 20 mg/kg avec une exposition systémique (ASC) de 216.5 et 396.3 µg·h/ml chez les animaux mâles et femelles. Cela correspond à environ 1.9 ou 3.3 fois les concentrations systémiques (ASC moyenne de 111.4 µg·h/ml) observées après administration de la dose quotidienne recommandée de 1.44 g de Myfortic chez les patients transplantés rénaux.

Le profil de toxicité non clinique du mycophénolate sodique semble correspondre aux effets indésirables observés chez l'homme après administration de MPA, ce qui conforte dès lors les données de sécurité obtenues chez les patients (voir «Effets indésirables»).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le mycophénolate sodique n'a aucun effet sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 40 mg/kg/jour ni sur celle des femelles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. Ces doses sont 5 à 9 fois plus élevées que la dose clinique.

Dans une étude du potentiel tératogène du mycophénolate sodique au cours de laquelle il a été administré au rat à une dose de 1 mg/kg, des malformations, notamment une anophtalmie, une exencéphalie et une hernie ombilicale ont été observées dans la descendance. L'exposition systémique à cette dose représente 0.05 fois l'exposition clinique à la dose quotidienne de 1.44 g de Myfortic (voir «Grossesse, Allaitement»). Dans une étude du développement prénatal et postnatal réalisée chez le rat, la dose maximale utilisée d'acide mycophénolique (sous forme de sel sodique, 3 mg/kg) a provoqué un retard du développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles et décollement du prépuce chez les mâles).

Carcinogénicité, mutagénicité

Le potentiel génotoxique du mycophénolate sodique a été déterminé dans le cadre de cinq tests. Le MPA s'est révélé mutagène dans le test à la thymidine kinase sur lymphome de souris, le test du micronoyau sur cellules de hamster chinois V79 et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Le mycophénolate sodique s'est révélé dénué de potentiel génotoxique dans le test de mutation génique sur bactérie et dans le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains. La dose la plus faible ayant fait preuve d'effets génotoxiques dans un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max})

environ 3 fois supérieure à celle observée chez des patients transplantés rénaux traités par Myfortic à la dose clinique testée de 1.44 g/jour.

Il est probable que l'activité mutagène observée soit due à une modification de l'abondance relative des nucléotides dans le pool cellulaire utilisé pour la synthèse de l'ADN.

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez le rat, le mycophénolate sodique administré par voie orale à des doses quotidiennes atteignant 9 mg/kg s'est révélé dénué de potentiel tumorigène. La dose la plus forte testée a conduit à une exposition systémique environ 0.6 à 1.2 fois plus élevée que celle observée chez des patients transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 1.44 g/jour. Des résultats comparables ont été observés dans une étude parallèle conduite chez des rats avec le mycophénolate mofétil. Dans un essai de carcinogénicité orale de 26 semaines réalisé sur un modèle de souris transgénique (hétérozygote) $P53^{\pm}$, le mycophénolate sodique administré à des doses quotidiennes allant jusqu'à 200 mg/kg s'est révélé dénué de potentiel tumorigène.

Étant donné que l'expérience avec ce modèle est limitée, les résultats ne peuvent pas encore être interprétés de façon définitive.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

36 mois

6.3. Precautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage original. Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver les médicaments hors de portée des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

PA/ALU/PVC

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026