MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMYFORTICMD

Comprimés entérosolubles

d'acide mycophénolique (sous forme de mycophénolate sodique)

dosés à 180 mg et à 360 mg

Immunosuppresseur

Code ATC : L04AA06

Novartis Pharma Canada Inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de l'autorisation initiale :
11 février 2005

Date de révision :
24 janvier 2022

Version Novartis :

18 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 255453

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose omise 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent 11

7.1.3 Enfants 11

7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 11

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 15

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 16
9.4 Interactions médicament-médicament 16
9.5 Interactions médicament-aliment 19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 19
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
10.1 Mode d'action 19
10.2 Pharmacodynamie 20
10.3 Pharmacocinétique 20
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 22
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 22
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 23
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 23
14 ÉTUDES CLINIQUES 23
14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude 23
14.2 Résultats de l'étude 23
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 25
15 MICROBIOLOGIE 25
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 26
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYFORTIC[MD] (mycophénolate sodique) est indiqué pour :

- la prévention du rejet du greffon chez le receveur d'une greffe de rein allogénique, en association avec la cyclosporine et les corticostéroïdes.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de MYFORTIC n'ont pas été établies chez l'enfant. Il y a peu de données sur le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC chez l'enfant receveur d'une greffe de rein (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants).

1.2 Personnes âgées

En général, l'immunosuppression peut entraîner un plus grand risque de réactions indésirables chez le patient âgé de plus de 65 ans. D'après les résultats des études cliniques contrôlées ayant porté sur MYFORTIC, le risque de réactions indésirables n'est pas plus élevé chez les patients de plus de 65 ans qui reçoivent MYFORTIC en association avec d'autres immunosuppresseurs que chez des sujets plus jeunes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient âgé.

2 CONTRE-INDICATIONS

- MYFORTIC (mycophénolate sodique) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique, au mycophénolate mofétil ou à tout ingrédient qui entre dans la composition du produit (voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- MYFORTIC est contre-indiqué durant la grossesse, en raison de son pouvoir mutagène et tératogène.
- MYFORTIC est contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer qui n'emploient aucun moyen contraceptif très efficace (voir la section 7.1.1 Femmes enceintes).
- Le traitement par MYFORTIC ne doit pas être amorcé chez les femmes aptes à procréer sans l'obtention au préalable d'un résultat de test de grossesse propre à éviter l'utilisation non intentionnelle du produit durant la grossesse.
- MYFORTIC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes
• L'immunosuppression peut accroître la sensibilité aux infections et comporte un risque de développement d'un lymphome et d'autres néoplasmes. Les comprimés entérosolubles MYFORTIC (mycophénolate sodique) ne doivent être prescrits que par des médecins expérimentés dans le traitement immunosuppressif et la prise en charge des receveurs de greffe. Le patient qui reçoit ce médicament doit être traité dans un centre dûment pourvu en matériel et en personnel de laboratoire compétent, et offrant les ressources de soutien médical nécessaires. Le médecin responsable du traitement d'entretien doit avoir en main toute

l'information nécessaire au suivi du patient.

- La femme apte à procréer doit utiliser une méthode contraceptive. L'utilisation de MYFORTIC pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de perte de grossesse et de malformations.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- MYFORTIC doit être pris en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes.
- MYFORTIC doit être pris à jeun, une heure avant les repas ou deux heures après (voir la section 9.5 Interactions médicament-aliment).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie recommandée chez l'adulte s'établit à 720 mg (4 comprimés à 180 mg ou 2 comprimés à 360 mg), 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 1,440 g).
- *Emploi chez le patient âgé :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. La posologie recommandée s'établit à 720 mg, 2 fois par jour.
- *Emploi chez l'enfant :* L'innocuité et l'efficacité de MYFORTIC n'ont pas été établies chez l'enfant. Il y a peu de données sur le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC chez l'enfant receveur d'une greffe de rein (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants).
- *Emploi durant le rejet :* Le rejet du greffon rénal n'entraîne pas de modification du comportement pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (AMP); il n'est donc pas nécessaire de réduire la dose de MYFORTIC ou d'interrompre le traitement.
- *Emploi chez l'insuffisant rénal :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le receveur dont le greffon rénal met du temps à devenir fonctionnel (retard de la reprise de la fonction du greffon). En cas d'insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73 m^2), une surveillance étroite s'impose.
- *Emploi chez l'insuffisant hépatique :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le receveur de rein atteint d'une maladie du parenchyme hépatique.
- *Emploi en cas de neutropénie :* En cas de neutropénie survenant durant le traitement (taux absolu de neutrophiles < $1,3 \times 10^3$/µL), il faut suspendre le traitement par MYFORTIC ou en réduire la dose, effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et traiter le patient en conséquence (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

- Il faut dire au patient de prendre les comprimés MYFORTIC entiers, sans les écraser, les croquer ou les couper, afin de préserver l'intégrité de la pellicule entérosoluble.

4.5 Dose omise

- Sans objet

5 SURDOSAGE

On a signalé des cas isolés de prise volontaire ou accidentelle d'une surdose de MYFORTIC; les effets indésirables d'une surdose n'ont pas été observés chez tous les patients.

Dans les cas où des réactions indésirables ont été signalées, ces dernières correspondaient au profil d'innocuité établi de la classe. Ainsi, une surdose de MYFORTIC peut entraîner une immunosuppression excessive et, du coup, augmenter la sensibilité aux infections, notamment aux infections opportunistes, ainsi qu'aux infections mortelles et à la septicémie. En cas de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie [taux absolu de neutrophiles < 1,5 × 10^3/µL] ou anémie), un arrêt temporaire ou définitif du traitement par MYFORTIC peut être indiqué (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique et 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

Les signes et symptômes éventuels d'un surdosage aigu pourraient comprendre les suivants : anomalies des paramètres hématologiques telles que leucopénie et neutropénie, et manifestations digestives comme des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées, des vomissements et une dyspepsie. Dans tous les cas de surdosage, il convient d'assurer les soins de soutien généraux et de traiter les symptômes. Si la dialyse peut servir à extraire le métabolite inactif (glucuronide de l'acide mycophénolique ou GAMP) du sang, elle ne permet pas d'extraire l'AMP en quantité notable sur le plan clinique, en grande partie à cause de la forte affinité de l'AMP pour les protéines plasmatiques (98 %). Comme il s'oppose à la circulation entéro-hépatique de l'AMP, l'emploi de charbon activé ou de chélateurs des acides biliaires comme la cholestyramine peut entraîner une diminution de l'exposition générale à l'AMP.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés entérosolubles dosés à 180 mg et à 360 mg	Amidon, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, lactose anhydre, povidone (K-30), stéarate de magnésium. L'enrobage entérosoluble est composé des substances suivantes : dioxyde de titane, phtalate d'hypromellose, oxyde de fer jaune et indigotine (180 mg) ou oxyde de fer rouge (360 mg).

Les comprimés entérosolubles MYFORTIC sont offerts en 2 teneurs équivalant à 180 et à 360 mg d'acide mycophénolique :

Comprimé entérosoluble dosé à 180 mg : comprimé pelliculé, rond, de couleur vert lime, à bords biseautés, portant l'inscription « C » en creux sur une face et contenant 180 mg d'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique. Conditionnement unitaire, en plaquettes alvéolées de 10 comprimés; 12 plaquettes par boîte.

Comprimé entérosoluble dosé à 360 mg : comprimé pelliculé ovaloïde, de couleur rouge orangé pâle, portant l'inscription « CT » en creux sur une face et contenant 360 mg d'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique. Conditionnement unitaire, en plaquettes alvéolées de 10 comprimés; 12 plaquettes par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut dire au patient qui reçoit MYFORTIC de rapporter immédiatement tout signe d'infection, tout saignement, toute ecchymose inexpliquée ou autre manifestation de suppression de la fonction médullaire.

Les patients ne doivent pas donner de sang pendant le traitement par le mycophénolate ni dans les 6 semaines suivant l'arrêt de ce dernier. Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant le traitement par le mycophénolate ni dans les 90 jours suivant l'arrêt de ce dernier.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les patients recevant un traitement immunosuppressif comportant l'association de plusieurs produits, dont MYFORTIC, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Le risque semble lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un agent en particulier. Pour réduire au minimum le risque de cancer de la peau, il est généralement conseillé de limiter l'exposition aux rayons UV et à la lumière du soleil en portant des vêtements protecteurs et en utilisant un écran solaire à facteur de protection solaire élevé.

Endocrinien/métabolisme

Théoriquement, étant donné que MYFORTIC est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), il ne doit pas être administré en cas de déficit héréditaire rare en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), tel que les syndromes de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller.

Gastro-intestinal

Étant donné que l'emploi des dérivés de l'AMP a été lié à une incidence accrue d'effets indésirables d'ordre digestif, y compris de rares cas d'ulcération, d'hémorragie et de perforation des voies digestives, l'emploi de MYFORTIC en cas de maladie gastro-intestinale évolutive grave exige la prudence. Les effets indésirables reliés au système gastro-intestinal sont fréquents chez les patients recevant un traitement à l'AMP. Au cours des études cliniques, de rares cas d'hémorragie digestive (exigeant l'hospitalisation), ainsi que de rares cas de perforation et d'ulcération des voies digestives ont été rapportés durant l'emploi des comprimés entérosolubles MYFORTIC chez les receveurs d'une première greffe de rein ou des patients qui recevaient cet agent dans le cadre du traitement d'entretien. La plupart des patients qui recevaient MYFORTIC prenaient également d'autres médicaments réputés pour entraîner ce genre de complications. Les candidats atteints d'un ulcère gastroduodénal évolutif ont été exclus des études portant sur MYFORTIC.

Hématologique

Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés chez des patients traités par MYFORTIC ou par du mycophénolate mofétil (MMF) utilisés en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). On ne connaît pas le mécanisme expliquant l'association entre l'érythroblastopénie chronique acquise et MYFORTIC ou le MMF, ni la contribution relative d'autres immunosuppresseurs et de leur association dans le cadre d'un schéma immunosuppressif. Dans certains cas, l'érythroblastopénie chronique acquise s'est révélée réversible après diminution de la dose ou interruption du traitement par MYFORTIC. Chez les greffés, cependant, une immunosuppression réduite pourrait poser un risque pour le greffon, et toute modification apportée au traitement par MYFORTIC doit faire l'objet d'une supervision appropriée afin de réduire au minimum le risque de rejet du greffon.

Il faut surveiller l'apparition de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie ou anémie) durant le traitement par MYFORTIC (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire). Le développement de la neutropénie peut être lié à l'emploi de MYFORTIC, à la prise simultanée d'autres médicaments, à une infection virale ou à plusieurs de ces facteurs diversement associés. En cas de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie [taux absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^3/\mu L$] ou anémie), il faut suspendre le traitement par MYFORTIC ou en réduire la dose, effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et traiter le patient en conséquence (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi simultané de la cholestyramine et de l'AMP entraîne la diminution importante de l'aire sous la courbe (ASC) de celui-ci. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de MYFORTIC et d'agents qui s'opposent à la recirculation entéro-hépatique à cause du risque de réduction de l'efficacité de MYFORTIC.

Immunitaire

Une immunosuppression excessive peut augmenter la sensibilité aux infections, notamment aux infections opportunistes, ainsi qu'aux infections mortelles et à la septicémie.

Des cas, parfois mortels, de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients traités par le mycophénolate sodique (MYFORTIC) et le mycophénolate mofétil (MMF), qui sont tous deux transformés en une même forme active dans l'organisme, l'acide mycophénolique (AMP). Les manifestations cliniques suivantes ont été les plus fréquentes : hémiparésie, apathie, confusion, déficits cognitifs et ataxie. Ces patients présentaient généralement des facteurs de risque de LEMP, dont la prise d'immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire. Dans le cas des patients immunodéprimés qui font état de symptômes neurologiques, les médecins doivent envisager la LEMP dans le cadre du diagnostic différentiel et une consultation auprès d'un neurologue si cela est indiqué sur le plan clinique. Chez les patients immunodéprimés dont la fonction rénale se détériore, la néphropathie associée au polyomavirus (PVAN), et plus particulièrement celle due à une infection par le virus BK (néphropathie associée au polyomavirus causée par le virus BK), doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Les médecins doivent songer à réduire l'effet immunosuppressif chez les patients atteints de LEMP ou de PVAN. Chez les greffés, les médecins doivent également tenir compte du risque qu'entraîne une immunosuppression réduite pour le greffon.

La PVAN et la PVAN causée par le virus BK sont associées à des issues graves, entraînant parfois la perte du greffon (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). La surveillance des

patients peut aider à dépister les sujets exposés à un risque de néphropathie associée au polyomavirus ou au virus BK.

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) a été rapportée chez des patients traités à l'aide d'immunosuppresseurs, y compris les dérivés de l'acide mycophénolique que sont MYFORTIC et le MMF. Il est recommandé de surveiller l'apparition de tout signe clinique et biologique d'infection évolutive par le VHB ou le VHC chez les patients qui en sont porteurs.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut réaliser un hémogramme toutes les semaines au cours du premier mois de traitement, toutes les 2 semaines au cours des 2 mois suivants, puis tous les mois durant la première année. En cas de neutropénie (taux absolu de neutrophiles < $1,3 \times 10^3/\mu L$), il faut suspendre le traitement par MYFORTIC ou en réduire la dose, effectuer les épreuves appropriées et traiter le patient en conséquence (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Rénale

Chez le sujet atteint d'insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73 m^2), l'ASC des concentrations plasmatiques de GAMP peut être plus élevée que chez l'insuffisant rénal moins gravement atteint ou le sujet volontaire sain. On ne possède aucune donnée sur l'innocuité d'une exposition de longue durée à de tels taux de GAMP.

Durant l'étude portant sur des receveurs d'une première greffe, le rein greffé a mis plus de temps à devenir fonctionnel (retard de la reprise de la fonction du greffon) chez 18,3 et 16,7 % des patients qui recevaient respectivement MYFORTIC et du MMF. Chez les patients ayant une fonction rénale retardée, la fréquence de certains effets indésirables était plus élevée, notamment l'anémie, la leucopénie et l'hyperkaliémie, que chez ceux dont le rein s'était rapidement mis à fonctionner, mais ces effets n'étaient pas plus fréquents selon que les patients recevaient MYFORTIC ou le MMF. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients; toutefois, il convient d'assurer une surveillance étroite de ces derniers (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  Chez le rat mâle, la prise orale de doses de mycophénolate sodique atteignant 40 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité. À cette dose, l'exposition générale correspond à environ 9 fois l'exposition liée à l'emploi de la dose clinique de 1,44 g/jour mise à l'essai. Aucun effet sur la fertilité des rates n'a été observé après la prise de MYFORTIC jusqu'à concurrence de 20 mg/kg/jour, dose qui s'était déjà révélée toxique pour les mères et les embryons et qui entraîne une exposition comparable à celle qui est liée à l'emploi de la dose clinique maximale recommandée.

- **Contraception**

  Avant le début du traitement, les hommes et les femmes aptes à procréer doivent être informés du risque accru de perte de grossesse et de malformations, et on doit les conseiller en matière de prévention et de planification de la grossesse. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser simultanément deux moyens de contraception fiables, dont au moins une méthode très efficace, avant d'entreprendre le traitement par MYFORTIC, pendant le traitement et dans les 6 semaines suivant l'arrêt de celui-ci, sauf si l'abstinence est le moyen de contraception adopté.

  Avant l'amorce du traitement par MYFORTIC, la femme apte à procréer doit s'assurer qu'elle n'est

pas enceinte en passant deux tests sanguins ou urinaires de grossesse offrant une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL; le second test, dans la mesure du possible, doit être effectué de 8 à 10 jours après le premier, immédiatement avant le début du traitement par MYFORTIC. On devra répéter les tests de grossesse au cours des visites de suivi systématique. Les résultats de tous les tests de grossesse doivent faire l'objet d'une discussion avec la patiente. On doit demander aux patientes de consulter leur médecin immédiatement en cas de grossesse.

On recommande aux hommes actifs sexuellement d'utiliser des condoms pendant le traitement et pour une période d'au moins 90 jours suivant l'arrêt de celui-ci. L'utilisation du condom s'applique tant aux hommes fertiles qu'à ceux qui ont subi une vasectomie, car les risques associés au transfert de liquide séminal touchent également les hommes vasectomisés. En outre, on recommande aux partenaires sexuelles de ces hommes d'employer un moyen de contraception très efficace pendant le traitement ainsi que dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose de MYFORTIC (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament). Si une grossesse survient durant le traitement, médecin et patient devront décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

Sensibilité/résistance

Vaccination : On doit avertir le patient traité par MYFORTIC que la vaccination peut être moins efficace et qu'il ne doit pas recevoir de vaccins vivants atténués. Cependant, le vaccin antigrippal peut se révéler utile. Le prescripteur doit se reporter aux recommandations nationales sur la vaccination antigrippale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

MYFORTIC est contre-indiqué pendant la grossesse, de même que chez la femme apte à procréer qui n'utilise pas de moyens contraceptifs très efficaces. Le traitement par MYFORTIC ne doit pas être amorcé chez les femmes aptes à procréer sans l'obtention au préalable d'un résultat de test de grossesse propre à éviter l'utilisation non intentionnelle du produit durant la grossesse (voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). MYFORTIC possède un puissant pouvoir mutagène et tératogène. Des avortements spontanés (à un taux se situant entre 45 et 49 % comparativement à un taux rapporté entre 12 et 33 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par d'autres immunosuppresseurs) et des malformations (à un taux estimé entre 23 et 27 %) ont été rapportés à la suite d'une exposition au mycophénolate mofétil (MMF) durant la grossesse. À titre comparatif, le risque de malformations est estimé à environ 2 % des naissances vivantes dans la population générale, et à environ de 4 à 5 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

La toxicité de MYFORTIC pour la fonction de reproduction a été mise au jour dans le cadre d'études sur des animaux (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

MYFORTIC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent étant donné le risque de réactions indésirables graves auquel est exposé le nourrisson (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). Des études ont démontré que le mycophénolate mofétil est excrété dans le lait des rates. On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel humain.

7.1.3 Enfants

Voir la section 1.1 Enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Voir la section 1.2 Personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés le plus souvent (fréquence d'au moins 25 %) durant l'emploi de MYFORTIC dans le cadre de l'étude portant sur des receveurs d'une première greffe de rein comprenaient la constipation, les nausées et les infections des voies urinaires. Durant l'étude clinique portant sur le traitement d'entretien, les nausées, la diarrhée et la rhinopharyngite ont été les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi de MYFORTIC (fréquence d'au moins 15 %). De rares cas d'infection mortelle ont été observés chez les participants aux études cliniques contrôlées qui recevaient MYFORTIC (0,5 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

La fréquence des effets indésirables liés à l'emploi des comprimés entérosolubles MYFORTIC a été établie dans le cadre d'études avec répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, comportant une comparaison avec des agents actifs, dans la prévention du rejet aigu d'une première greffe de rein et le traitement d'entretien.

Le tableau 2 résume les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients qui recevaient MYFORTIC ou du MMF en association avec de la cyclosporine pendant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'étude portant sur le traitement d'entretien, toutes deux d'une durée de 12 mois. Dans ces deux études, l'emploi de MYFORTIC et du MMF a entraîné des fréquences comparables d'effets indésirables.

Tableau 2 : Effets indésirables (%) rapportés chez au moins 10 % des patients au cours des études portant sur une première greffe de rein et le traitement d'entretien

	Première greffe de rein		Traitement d'entretien	
	MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 213)	**MMF 2 g/jour (n = 210)**	**MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 159)**	**MMF 2 g/jour (n = 163)**
Infections et infestations				
Infections des voies urinaires	29,1	33,3	10,1	11,7
Infections à cytomégalovirus	20,2	18,1		
Rhinopharyngite	-	-	16,4	19,6
Infections des voies respiratoires supérieures	-	-	12,6	9,8
Interventions médicales et chirurgicales				
Douleur postopératoire	23,9	18,6	-	-
Paramètres biologiques				
Élévation de la créatininémie	14,6	10,0	-	-
Troubles digestifs				
Constipation	38,0	39,5	-	-
Nausées	29,1	27,1	24,5	19,0
Diarrhée	23,5	24,8	21,4	24,5
Vomissements	23,0	20,0	15,1	12,9
Dyspepsie	22,5	19,0	13,8	14,7
Douleurs épigastriques	14,1	14,3	-	-
Troubles du système nerveux				
Insomnie	23,5	23,8	-	-
Tremblements	11,7	14,3	-	-
Céphalées	13,1	11,0	17,6	16,6
Troubles généraux et au point d'administration				
Œdème	16,9	17,6	-	-
Œdème des membres inférieurs	15,5	17,1	-	-
Œdème périphérique	-	-	10,7	12,3
Pyrexie	1,7	18,6	-	-
Douleur	13,6	8,6	-	-
Troubles locomoteurs, osseux et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	11,7	6,2	-	-
Arthralgie	-	-	13,8	9,8
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypocalcémie	11,3	15,2	-	-
Hyperuricémie	12,7	13,3	-	-
Hyperlipidémie	12,2	9,5	-	-
Hypokaliémie	12,7	9,0	-	-
Hypophosphatémie	10,8	8,6	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	-	-	11,3	8,0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	21,6	21,9	-	-
Leucopénie	19,2	20,5	-	-
Troubles vasculaires				

	Première greffe de rein		Traitement d'entretien	
	MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 213)	**MMF 2 g/jour (n = 210)**	**MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 159)**	**MMF 2 g/jour (n = 163)**
Hypertension artérielle	18,3	18,1	-	-

Le tableau 3 résume les fréquences d'infections opportunistes survenues durant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'étude portant sur le traitement d'entretien; ces fréquences étaient comparables dans les 2 groupes traités.

Tableau 3 : Infections virales et fongiques (%) rapportées sur une période de 0 à 12 mois

	Première greffe de rein		Traitement d'entretien	
	MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 213)	**MMF 2 g/jour (n = 210)**	**MYFORTIC 1,44 g/jour (n = 159)**	**MMF 2 g/jour (n = 163)**
	(%)	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Toute infection à cytomégalovirus - Maladie à cytomégalovirus	21,6 4,7	20,5 4,3	1,9 0	1,8 0,6
Herpès	8,0	6,2	1,3	2,5
Zona	4,7	3,8	1,9	3,1
Toute infection fongique - Candidose n.s.a. - Infection à *Candida albicans*	10,8 5,6 2,3	11,9 6,2 3,8	2,5 0 0,6	1,8 1,8 0

n.s.a. : non spécifiée ailleurs

Aucune variation inattendue du type ou de la fréquence des effets indésirables, dont les infections et les néoplasies, n'a été observée durant l'administration de MYFORTIC à long terme (jusqu'à 30 mois).

Le tableau 4 expose les effets indésirables survenus chez de 3 à moins de 10 % des patients qui recevaient MYFORTIC en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes durant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et celle sur le traitement d'entretien.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez de 3 à moins de 10 % des patients qui recevaient MYFORTIC en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes

	Première greffe de rein	Traitement d'entretien
Infections et infestations	Rhinopharyngite, herpès, infection des voies respiratoires supérieures, candidose buccale, zona, sinusite, infection de la plaie, infection du greffon, pneumonie	Grippe, sinusite
Interventions médicales et chirurgicales	Complications de la greffe, complications postopératoires, complications postopératoires liées à la plaie	-
Lésions, empoisonnement et complications opératoires	Intoxication par le médicament	Douleurs postopératoires

	Première greffe de rein	Traitement d'entretien
Paramètres biologiques	Baisse de l'hémoglobinémie, élévation de la tension artérielle, anomalies de la fonction hépatique	Élévation de la créatininémie, gain pondéral
Troubles cardiaques	Tachycardie	-
Troubles cutanés et sous-cutanés	Acné, prurit	Éruption cutanée, contusions
Troubles digestifs	Flatulences, ballonnements, maux de gorge, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales, hyperplasie gingivale, selles molles	Douleurs abdominales, constipation, reflux gastro-œsophagien, selles molles, flatulences, douleurs épigastriques
Troubles du système nerveux	Étourdissements (sauf vertige)	Étourdissements
Troubles endocriniens	Syndrome cushingoïde, hirsutisme	-
Troubles généraux et au point d'administration	Fatigue, œdème périphérique, douleurs thoraciques	Fatigue, pyrexie, œdème, douleurs thoraciques
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif	Arthralgie, douleurs dans les membres, crampes musculaires, myalgie	Douleurs dans les membres, dorsalgie, crampes musculaires, œdème périphérique, myalgie
Troubles mentaux	Anxiété	Insomnie, dépression
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, diabète, hyperphosphatémie, déshydratation, surcharge liquidienne, hyperglycémie, hypercalcémie	Déshydratation, hypokaliémie, hypercholestérolémie
Troubles oculaires	Vision floue	-
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, atteinte rénale, dysurie, hématurie, hydronéphrose, spasmes vésicaux, rétention urinaire	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, dyspnée, dyspnée d'effort	Dyspnée, douleur pharyngo-laryngienne, congestion des sinus
Troubles sanguins et lymphatiques	Lymphocèle, thrombocytopénie	Leucopénie, anémie
Troubles vasculaires	Aggravation de l'hypertension artérielle, hypotension	Hypertension artérielle

Des infections causées par les germes opportunistes *Aspergillus* et *Cryptococcus* sont survenues, bien que rarement, durant ces deux études contrôlées.

Les fréquences de néoplasie et de lymphome concordaient avec les fréquences rapportées dans la littérature médicale chez ce type de patients. Un lymphome s'est développé chez 2 receveurs d'une première greffe (0,9 %) (dans un cas, diagnostic posé 9 jours après le début du traitement) et 2 patients qui recevaient le traitement d'entretien (1,3 %) (dont un cas lié au sida) et qui étaient traités par MYFORTIC et d'autres immunosuppresseurs durant les études contrôlées d'une durée de 12 mois. Un cancer de la peau non mélanique a touché 0,9 % des receveurs d'une première greffe et 1,8 % des patients recevant le traitement d'entretien. D'autres types de cancers ont touché 0,5 et 0,6 % respectivement des receveurs de première greffe et des patients recevant le traitement d'entretien.

Effets indésirables liés à l'emploi de l'AMP

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'emploi de l'AMP (et du MMF) :

Gastro-intestinal : colite (parfois due à l'infection par le cytomégalovirus), pancréatite, œsophagite, perforation intestinale, hémorragie digestive, ulcères gastriques, ulcères duodénaux et iléus.

Respiratoire : Bien que non rapportés durant l'emploi de MYFORTIC, quelques cas de troubles pulmonaires interstitiels, dont une fibrose mortelle, ont été liés à l'emploi de l'AMP sous forme de MMF et doivent être pris en compte dans le cadre du diagnostic différentiel des symptômes pulmonaires allant de la dyspnée à l'insuffisance respiratoire chez le receveur de greffe qui reçoit des dérivés de l'AMP.

Infections et infestations : Des cas, parfois mortels, de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients traités par le mycophénolate sodique (MYFORTIC) et le mycophénolate mofétil (MMF) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

La néphropathie associée au polyomavirus (PVAN), et plus particulièrement celle due à une infection par le virus BK, est attribuée aux composés de l'acide mycophénolique (y compris MYFORTIC) en tant qu'effet de classe (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

Troubles hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, neutropénie, pancytopénie. Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés chez des patients traités par des composés de l'acide mycophénolique (y compris MYFORTIC) utilisés en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les données de pharmacovigilance recueillies auprès de femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil (MMF) indiquent que l'emploi d'AMP pendant la grossesse est associé à un risque accru de troubles congénitaux et de perte de grossesse durant le premier trimestre.

Troubles congénitaux :

Des anomalies congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées après la commercialisation du produit, chez des enfants de patientes exposées à l'AMP en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.

Les anomalies ci-dessous ont été le plus fréquemment signalées :

- Malformations du visage, telles que bec-de-lièvre, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme des orbites
- Anomalies des oreilles (p. ex., malformation ou absence de l'oreille externe ou moyenne) et des yeux (p. ex., colobomes, microphtalmie)
- Malformations des doigts (p. ex., polydactylie, syndactylie, brachydactylie)
- Anomalies cardiaques, telles que communication interauriculaire ou interventriculaire
- Malformations de l'œsophage (p. ex., atrésie de l'œsophage)
- Malformations du système nerveux central (p. ex., spina bifida)

Dans la littérature médicale, des malformations chez des enfants de patientes exposées à l'AMP pendant la grossesse ont été signalées dans 23 à 27 % des cas de naissances vivantes. À titre comparatif, le risque de malformations est estimé à environ 2 % des naissances vivantes dans la

population générale et à environ de 4 à 5 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate.

Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité :

Des cas d'avortements spontanés ont été signalés chez des patientes exposées à l'AMP, principalement au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans la littérature médicale, le risque d'avortement spontané a été estimé entre 45 et 49 % à la suite d'une exposition à l'AMP, comparativement à un taux rapporté entre 12 et 33 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Des effets indésirables se manifestant sous forme d'éruptions cutanées ont été signalés lors d'études cliniques réalisées après l'homologation du produit, au cours de la pharmacovigilance et dans des déclarations spontanées.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse *de novo* des purines

Troubles du système immunitaire :

Hypogammaglobulinémie :

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés chez des patients adultes traités par le mycophénolate mofétil ou l'acide mycophénolique en association avec d'autres immunosuppresseurs. Chez les patients qui développent des infections récurrentes, on doit envisager de mesurer et de surveiller le taux sérique d'immunoglobulines au besoin.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : asthénie

Troubles respiratoires :

Bronchectasie :

Chez les greffés traités par MYFORTIC en association avec d'autres immunosuppresseurs, des cas de bronchectasie ont été signalés. Chez les patients qui développent des symptômes pulmonaires persistants tels que la toux, la dyspnée ou des infections respiratoires récurrentes, on doit envisager de procéder à des épreuves visant à déterminer s'il s'agit bel et bien d'une bronchectasie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

MYFORTIC a été administré en association avec les agents suivants dans le cadre des études cliniques : immunoglobulines antilymphocytaires ou antithymocytaires, Simulect^{MD} (basiliximab), daclizumab, muromonab, cyclosporine, Prograf* (tacrolimus) et corticostéroïdes. L'efficacité et l'innocuité de MYFORTIC en association avec d'autres immunosuppresseurs n'ont pas été étudiées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
Antiacides/ antiacides	Administration d'une seule dose de MYFORTIC, seule ou	Baisse de l'absorption de MYFORTIC après	L'emploi intermittent (plusieurs

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium	en association avec 30 mL de Maalox*, à 12 receveurs de rein dans un état stable	administration de cet agent avec une dose de 30 mL de Maalox*; la C_{max} et l'$ASC_{(0-T)}$ de l'AMP ont été 25 % et 37 % plus basses que lorsque MYFORTIC était employé seul.	doses/semaine) d'antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium est possible en cas de dyspepsie occasionnelle. Cependant, l'emploi quotidien de ces agents sur une longue période durant le traitement par MYFORTIC est déconseillé à cause du risque de diminution de l'exposition à l'AMP.
Antibiotiques éliminant la bactérie productrice de β-glucuronidase dans l'intestin (p. ex., aminoglycosides, céphalosporine, fluoroquinolone et pénicilline)	Cellcept*	Ces types d'antibiotiques pourraient s'opposer à la recirculation entéro-hépatique du GAMP/de l'AMP, ce qui réduirait l'exposition générale à l'AMP.	La pertinence clinique est incertaine.
Cyclosporine	Receveurs de rein dans un état stable	Le comportement pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifié par l'emploi de MYFORTIC à l'état d'équilibre.	--
Acyclovir	Renseignements posologiques sur Cellcept*	En cas d'insuffisance rénale, risque d'élévation des taux plasmatiques du GAMP et de l'acyclovir	Possibilité de compétition entre ces 2 agents pour la sécrétion par les tubes urinifères, entraînant l'élévation des taux de GAMP et d'acyclovir. Dans un tel cas, assurer le suivi étroit du patient.

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
Gancyclovir	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Le comportement pharmacocinétique de l'AMP et du GAMP n'est pas modifié par l'ajout de gancyclovir. La clairance du gancyclovir ne varie pas durant l'exposition à des doses thérapeutiques d'AMP.	En cas d'insuffisance rénale et d'emploi concomitant de MYFORTIC et de gancyclovir, respecter les recommandations posologiques relatives au gancyclovir et surveiller étroitement le patient.
Tacrolimus/ Neoral[MD]	Étude croisée avec des inhibiteurs de la calcineurine menée chez des receveurs de rein dans un état stable	L'ASC moyenne de l'AMP a augmenté de 19 %, et sa C_{max} moyenne a diminué d'environ 20 %. L'ASC et la C_{max} moyennes du GAMP ont été environ 30 % plus faibles avec le tacrolimus qu'avec Neoral[MD].	--
Azathioprine-mycophénolate mofétil (MMF)	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Inhibition de la biotransformation des purines	Comme l'azathioprine et le MMF inhibent la biotransformation des purines, l'emploi simultané de MYFORTIC et d'azathioprine ou de MMF est déconseillé.
Cholestyramine et résines fixatrices d'acides biliaires	Renseignements posologiques sur Cellcept*	L'emploi simultané de cholestyramine et d'AMP entraîne la diminution de l'ASC de l'AMP.	L'emploi concomitant de MYFORTIC et d'agents fixateurs des acides biliaires (p. ex., chélateurs ou charbon activé à prise orale) exige la prudence, à cause du risque de réduction de l'efficacité de MYFORTIC.
Contraceptifs oraux	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Aucun	Bien qu'aucune étude clinique n'ait porté sur ce point, aucune interaction ne devrait survenir, car MYFORTIC et les

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
			contraceptifs oraux sont métabolisés différemment. Toutefois, comme on ignore l'effet à long terme d'un traitement par MYFORTIC sur les paramètres pharmacocinétiques des contraceptifs oraux, il est possible que l'efficacité de ces derniers soit diminuée.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Rapport clinique d'expert	Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP n'a été observée après l'administration de MYFORTIC et de pantoprazole chez des volontaires en bonne santé.	

* Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. SIMULECT et NEORAL sont des marques déposées.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'exposition générale (ASC) à l'AMP s'est révélée comparable après l'administration de 720 mg de MYFORTIC avec un repas riche en lipides (55 g de lipides, 1000 calories) ou à jeun. Cela dit, on a observé une diminution de 33 % de la concentration maximale d'AMP et un retard considérable au niveau de l'absorption de ce dernier (T_{max} retardé jusqu'à 20 heures) après la prise de MYFORTIC avec un repas riche en lipides. Pour éviter des variations dans l'absorption de l'AMP entre deux doses, MYFORTIC doit toujours être pris à jeun (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ingrédient actif libéré par MYFORTIC (mycophénolate sodique) est l'acide mycophénolique (AMP). L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate

déshydrogénase (IMPDH); il inhibe donc la voie de synthèse *de novo* du nucléotide dérivé de la guanosine sans incorporation dans l'ADN. Comme la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B dépend étroitement de la synthèse *de novo* des purines, alors que celle d'autres cellules peut emprunter des voies de récupération, l'AMP a de puissants effets cytostatiques sur les lymphocytes. Ce mode d'action complète donc celui des inhibiteurs de la calcineurine qui nuisent à la transcription des cytokines et aux lymphocytes T quiescents.

Il a été démontré que le mycophénolate sodique, employé seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, permet de prévenir le rejet aigu dans des modèles d'allogreffe rénale et cardiaque, ainsi que d'hétérogreffe cardiaque. Il a également inhibé l'artériopathie proliférative dans des modèles expérimentaux d'allogreffe d'aorte chez le rat, de même que la production d'anticorps chez la souris.

10.2 Pharmacodynamie

Ces données n'étaient pas disponibles au moment où l'autorisation de mise en marché de ce produit a été accordée.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Valeur moyenne (± ET) des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après la prise orale de MYFORTIC par des receveurs de rein traités également par la cyclosporine

Patients	Dose de MYFORTIC	N	Dose (mg)	T_{max}* (h)	C_{max} (ug/mL)	ASC_{0-12h} (ug•h/mL)
Adulte	Dose unique	24	720	2,0 (0,8 – 8)	26,1 ± 12,0	66,5 ± 22,6**
Enfant***	Dose unique	10	450/m^2	2,5 (1,5 – 24)	36,3 ± 20,9	74,3 ± 22,5**
Adulte	Doses multiples, 2 f.p.j., 6 jours	10	720	2,0 (1,5 – 3,0)	37,0 ± 13,3	67,9 ± 20,3
Adulte	Doses multiples, 2 f.p.j., 28 jours	36	720	2,5 (1,5 – 8)	31,2 ± 18,1	71,2 ± 26,3
Adulte	Doses multiples, longue durée, 2 f.p.j.					
	2 semaines après la greffe	12	720	1,8 (1,0 – 5,3)	15,0 ± 10,7	28,6 ± 11,5
	3 mois après la greffe	12	720	2,0 (0,5 – 2,5)	26,2 ± 12,7	52,3 ± 17,4
	6 mois après la greffe	12	720	2,0 (0 – 3,0)	24,1 ± 9,6	57,2 ± 15,3
Adulte	Doses multiples, longue durée, 2 f.p.j.	18	720	1,5 (0 – 6)	18,9 ± 7,9	57,4 ± 15,0

ET : écart-type
* Médiane (extrêmes), ** ASC_{0-8}, *** De 5 à 16 ans

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP observées après l'administration de MYFORTIC à des receveurs de rein qui prenaient également de la cyclosporine dans le cadre d'un traitement immunosuppressif sont illustrées au tableau 6. On peut prévoir le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC pris en doses multiples à partir du comportement observé après la prise de doses uniques. Cependant, durant la période qui suivait de peu la greffe, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} relatives à l'AMP correspondaient à environ la moitié des valeurs obtenues 6 mois après la greffe.

Après l'administration de doses pratiquement équimolaires de MYFORTIC (720 mg, 2 f.p.j.) et de MMF (1000 mg, 2 f.p.j.) dans le cadre d'études croisées portant sur l'emploi de doses uniques et multiples, l'exposition générale moyenne à l'AMP s'est révélée comparable.

Absorption

Durant les études *in vitro*, les comprimés entérosolubles MYFORTIC n'ont pas libéré l'AMP dans des milieux d'acidité comparable à celle de l'estomac (pH < 5), mais se sont révélés très solubles dans les milieux à pH neutre, comparable au pH intestinal. Après la prise orale de MYFORTIC sans aliments, la médiane du temps écoulé avant l'obtention de la concentration maximale (T_{max}) d'AMP allait de 1,5 à 2,5 heures (extrêmes : 1,5 et 8 heures), ce qui était normal pour cette préparation entérosoluble, comparativement à 1 heure (extrêmes : 0,5 et 3 heures) dans le cas du MMF. Chez le receveur de greffe de rein dans un état stable, qui a reçu de la cyclosporine dans le cadre d'un traitement immunosuppressif, 93 % de la dose d'AMP a été absorbée par voie gastro-intestinale, et la biodisponibilité absolue de l'AMP s'est élevée à 71 %. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de MYFORTIC sont proportionnelles à la dose administrée, dans l'éventail des doses allant de 180 à 2160 mg.

Effets des aliments sur l'absorption : L'exposition générale (ASC) à l'AMP s'est révélée comparable après l'administration de 720 mg de MYFORTIC avec un repas riche en lipides (55 g de lipides, 1000 calories) ou à jeun. Cela dit, on a observé une diminution de 33 % de la concentration maximale d'AMP et un retard considérable au niveau de l'absorption de ce dernier (T_{max} retardé jusqu'à 20 heures) après la prise de MYFORTIC avec un repas riche en lipides. Pour éviter des variations dans l'absorption de l'AMP entre deux doses, MYFORTIC doit toujours être pris à jeun (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

Distribution :

Le volume de distribution de l'AMP à l'état d'équilibre est de 54,3 L (± 25,2). L'AMP se lie fortement à l'albumine dans une proportion de plus de 98 %. Son métabolite, le glucuronide de l'acide mycophénolique (GAMP), se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 82 %. Le taux de la fraction d'AMP libre peut augmenter lorsque la liaison aux protéines est réduite (urémie, insuffisance hépatique et hypoalbuminémie). Une telle situation peut exposer davantage le patient aux effets indésirables liés à l'AMP.

Métabolisme :

La demi-vie de l'AMP est de 11,7 h (± 3,2) et sa clairance, de 8,4 L/h (± 1,8). L'AMP est métabolisé principalement par la glucuronyl-transférase, qui le convertit en dérivé phénolique glucuronide de l'acide mycophénolique (GAMP). Principal métabolite de l'AMP, le GAMP est dépourvu d'activité pharmacologique. Chez les transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppressif à base de cyclosporine, environ 28 % de la dose de MYFORTIC prise par voie orale sont transformés en GAMP avant d'arriver dans la circulation générale. Le GAMP a une demi-vie plus longue que l'AMP, soit d'environ 15,7 h (± 3,9), et sa clairance est de 0,45 L/h (± 0,15).

Élimination

La plus grande partie de la dose d'AMP (> 60 %) est éliminée par voie urinaire, surtout sous forme de GAMP, moins de 3 % de la dose étant récupérés dans les urines sous forme inchangée. Le GAMP sécrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. L'AMP obtenu à la suite de cette déconjugaison peut être réabsorbé. Environ de 6 à 8 heures après la prise de MYFORTIC, on peut donc observer un deuxième pic d'AMP correspondant à la réabsorption du produit déconjugué.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant. Il y a peu de données sur le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC chez l'enfant. Il y a également peu de

données sur l'utilisation de doses de 450 mg/m^2 de surface corporelle chez l'enfant. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après l'administration de MYFORTIC chez l'enfant receveur de rein dans un état stable, âgé de 5 à 16 ans, et recevant également de la cyclosporine sont indiquées au tableau 6. À la suite de l'administration d'une dose équivalente à celle de MYFORTIC chez l'adulte établie d'après la surface corporelle, on a observé une augmentation des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de l'AMP de 33 % et de 18 %, respectivement. L'effet clinique consécutif à une augmentation de l'exposition à l'AMP n'est pas connu.

- **Personnes âgées : L**e comportement pharmacocinétique de MYFORTIC chez le patient âgé n'a pas été formellement étudié.
- **Sexe :** Le sexe du patient n'a pas d'effet notable sur le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC.
- **Origine ethnique :** Après l'administration d'une dose unique de 720 mg de MYFORTIC à 18 sujets sains d'origine japonaise ou caucasienne, l'exposition (ASC_{inf}) à l'AMP et au GAMP a été respectivement 15 et 22 % moins élevée chez les patients d'origine japonaise que chez les sujets de race blanche. Les concentrations maximales (C_{max}) du GAMP étaient semblables dans ces deux populations, mais la C_{max} de l'AMP était 9,6 % plus élevée chez les sujets japonais. Ces résultats ne laissent pas entrevoir de différence pertinente sur le plan clinique.
- **Insuffisance hépatique :** Durant une étude comportant l'emploi d'une dose unique (1 g) de MMF chez 18 volontaires atteints d'une cirrhose alcoolique et 6 volontaires sains, les processus de glucuronidation hépatique de l'AMP ont semblé relativement inchangés en cas d'atteinte du parenchyme hépatique, comme en témoignaient les valeurs comparables des paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains et cirrhotiques. Toutefois, il convient de souligner que, pour des raisons inexpliquées, l'ASC était d'environ 50 % plus faible chez les volontaires sains de cette étude par rapport à celle des participants sains d'autres études; il est donc difficile de comparer les volontaires cirrhotiques aux volontaires sains. Les effets des hépatopathies sur la glucuronidation dépendent probablement de l'atteinte en question. Les hépatopathies ayant d'autres causes peuvent avoir des effets différents.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude sur le comportement pharmacocinétique de MYFORTIC n'a été menée chez le patient atteint d'insuffisance rénale. Selon les études sur le mycophénolate mofétil, le comportement pharmacocinétique de l'AMP est resté le même, que la fonction rénale ait été normale, légèrement, modérément ou gravement altérée. En revanche, l'exposition au GAMP a augmenté à mesure que la fonction rénale diminuait; elle était environ 8 fois plus importante en cas d'anurie. Si la dialyse peut servir à extraire le métabolite inactif (GAMP) du sang, elle ne permet pas d'extraire l'AMP en quantité notable sur le plan clinique, en grande partie à cause de la forte affinité de l'AMP pour les protéines plasmatiques.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température allant de 15 à 30 °C, à l'abri de l'humidité. Remettre dans un contenant étanche.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas écraser ni couper les comprimés.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

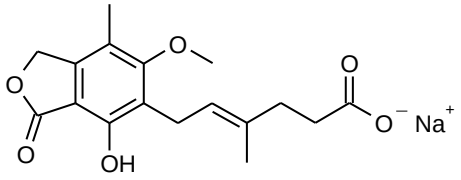
Substance pharmaceutique

Nom propre : mycophénolate sodique

Nom chimique : (E)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{19}O_6$ Na; 342,32

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : *Forme physique :* Poudre cristalline blanche à blanchâtre

Solubilité : Légèrement soluble en milieu aqueux à pH physiologique et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à 0,1 N

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de MYFORTIC (mycophénolate sodique) en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes dans la prévention du rejet du greffon, dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et avec répartition aléatoire, dont une portait sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'autre, sur le traitement d'entretien des receveurs d'une greffe de rein. Le MMF était l'agent de comparaison durant ces deux études.

14.2 Résultats de l'étude

L'étude portant sur 423 receveurs d'une première greffe de rein (âgés de 18 à 75 ans) visait à confirmer l'équivalence de MYFORTIC et du MMF sur le plan thérapeutique.

Les patients ont commencé à recevoir 1,44 g/jour de MYFORTIC ou 2 g/jour de MMF dans les 48 heures suivant la greffe, en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes; ce traitement s'est poursuivi durant 12 mois. Des traitements d'induction par anticorps ont été administrés à 39,4 % et 42,9 % des patients qui recevaient respectivement MYFORTIC et le MMF. Le paramètre d'efficacité principal réunissait les fréquences de rejet aigu objectivé par biopsie, de perte du greffon, de mort ou d'interruption du suivi des sujets (patients perdus de vue) à 6 mois. Toutes ces fréquences se sont révélées comparables dans les 2 groupes traités à 6 mois et répondaient aux critères déterminants de l'équivalence thérapeutique de MYFORTIC et du MMF, les fréquences obtenues à 12 mois étant similaires (tableau 7).

Tableau 7 : Efficacité de MYFORTIC et du MMF, administrés en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes, à 6 et à 12 mois chez des receveurs d'une première greffe de rein (pourcentage des patients)

Paramètres d'évaluation	MYFORTIC (N = 213) n (%)	MMF (N = 210) n (%)	Différence de fréquence (MYFORTIC-MMF)	IC à 95 % (MYFORTIC-MMF)
Paramètres d'efficacité principaux à 6 mois				
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	55 (25,8)	55 (26,2)	−0,4 %	(−8,7; 8,0)
Rejet aigu objectivé par biopsie	46 (21,6)	48 (22,9)	−1,3 %	(−9,2; 6,7)
Perte du greffon ou mort	8 (3,8)	11 (5,2)	−1,5 %	(−5,4; 2,5)
Perte du griffon	7 (3,3)	9 (4,3)	−1,0 %	(−4,6; 2,6)
Mort	1 (0,5)	2 (1,0)	−0,5 %	--
Interruption du suivi[1]	3 (1,4)	0	1,4 %	--
Paramètres d'efficacité à 12 mois				
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	61 (28,6)	59 (28,1)	0,5 %	(−8,0; 9,1)
Perte du greffon, mort, interruption du suivi	20 (9,4)	18 (8,6)	0,8 %	(−4,6; 6,3)
Rejet aigu objectivé par biopsie	48 (22,5)	51 (24,3)	−1,8 %	(−9,8; 6,3)
Perte du greffon ou mort	11 (5,2)	14 (6,7)	−1,5 %	(−6,0; 3,0)
Perte du griffon	9 (4,2)	9 (4,3)	−0,1 %	(−3,9; 3,8)
Mort	2 (0,9)	5 (2,4)	−1,4 %	--
Interruption du suivi [1]	5 (2,3)	0	2,3 %	--

[1] Paramètre « interruption du suivi » calculé pour le paramètre combiné principal (rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort ou interruption du suivi).

L'étude portant sur le traitement d'entretien a été menée chez 322 patients (âgés de 18 à 75 ans) qui avaient reçu un rein depuis au moins 6 mois et qui recevaient 2 g/jour de MMF en association avec de la cyclosporine, avec ou sans corticostéroïdes, depuis au moins 4 semaines avant leur recrutement. Suivant la répartition aléatoire, les patients ont reçu 1,44 g/jour de MYFORTIC ou 2 g/jour de MMF durant 12 mois. Le paramètre d'efficacité réunissait les fréquences de rejet aigu objectivé par biopsie, de perte du greffon, de mort ou d'interruption du suivi des sujets (patients perdus de vue) à 6 et à 12 mois. Chez les membres des 2 groupes traités par MMF et MYFORTIC, toutes ces fréquences étaient comparables à 12 mois (tableau 8).

Tableau 8 : Efficacité de MYFORTIC et du MMF, administrés en association avec de la cyclosporine, avec ou sans corticostéroïdes, à 6 et à 12 mois, chez des patients suivant un traitement d'entretien (pourcentage des patients)

	Mois 0 à 6		Mois 0 à 12	
Paramètres d'évaluation	**MYFORTIC (N = 159) n (%)**	**MMF (N = 163) n (%)**	**MYFORTIC (N = 159) n (%)**	**MMF (N = 163) n (%)**
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	6 (3,8)	10 (6,1)	12 (7,5)	20 (12,3)
Rejet aigu objectivé par biopsie, rejet chronique objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	9 (5,7)	11 (6,7)	17 (10,7)	22 (13,5)
Perte du greffon, mort, interruption du suivi	n.d.	n.d.	10 (6,3)	17 (10,4)
Rejet aigu objectivé par biopsie	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,3)	5 (3,1)
Rejet aigu	2 (1,3)	3 (1,8)	2 (1,3)	6 (3,7)
Rejet aigu traité	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,3)	3 (1,8)
Rejet aigu exigeant l'emploi d'anticorps	0	0	0	0
Rejet chronique objectivé par biopsie	4 (2,5)	4 (2,5)	6 (3,8)	8 (4,9)
Perte du greffon	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Mort[1]	0	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,5)
Interruption du suivi[2]	4 (2,5)	6 (3,7)	8 (5,0)	12 (7,4)
Perte du griffon ou mort	0	2 (1,2)	2 (1,3)	5 (3,1)

n.d. : non disponible

[1] En outre, un patient (groupe MMF) a retiré son consentement le 273e jour et a été rayé de l'étude; ce patient, mort le 290e jour, a été inclus dans le paramètre combiné à titre de sujet dont le suivi a été interrompu.
[2] Paramètre « interruption du suivi » calculé pour le paramètre combiné principal (rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort ou interruption du suivi).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Voir la section 10.3 Pharmacocinétique

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité et pharmacologie chez l'animal

Les organes hématopoïétiques et lymphoïdes ont été les principales cibles du mycophénolate sodique durant les études de toxicologie menées sur le rat et la souris. Chez les rongeurs exposés à l'AMP, l'effet toxique limitant la dose a été l'anémie aplastique régénérative. Les myélogrammes ont révélé une diminution marquée des érythrocytes (érythroblastes polychromatophiles et normoblastes) ainsi qu'une splénomégalie et une hématopoïèse extramédullaire accrue liées à la dose. Les effets observés sont survenus après une exposition générale équivalente ou inférieure à l'exposition clinique consécutive à l'administration de la dose recommandée de 1,44 g/jour de MYFORTIC chez le receveur d'une greffe de rein.

Le tableau de toxicité non clinique du mycophénolate sodique semble concorder avec le tableau des effets indésirables observés chez les humains exposés à l'AMP, qui constitue maintenant une source de données sur l'innocuité plus pertinente pour la population visée (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'AMP pris par voie orale en doses uniques a été modérément bien toléré par les rats (DL_{50} de 350 à 700 mg/kg), bien toléré par les souris et les singes (DL_{50} de plus de 1000 mg/kg) et extrêmement bien toléré par les lapins (DL_{50} de plus de 6000 mg/kg).

Cancérogénicité : Durant une étude de cancérogénicité de 104 semaines, le mycophénolate sodique administré à des rats en doses quotidiennes atteignant 9 mg/kg (la plus forte dose évaluée) s'est révélé dépourvu de pouvoir tumorigène. À la plus forte dose, l'exposition correspondait à environ 0,6 à 1,2 fois l'exposition générale observée chez des receveurs de rein qui prennent la dose recommandée de 1,44 g/jour. On a relevé des résultats semblables durant une étude parallèle sur des rats qui recevaient du MMF. Durant une étude de cancérogénicité de 26 semaines menée sur un modèle de souris transgénique P53± (hétérozygote), le mycophénolate sodique administré par voie orale à des doses atteignant 200 mg/kg/jour s'est révélé non tumorigène. La plus forte dose mise à l'essai s'élevait à 200 mg/kg et correspondait à environ 5 fois l'exposition générale observée chez des receveurs de rein (1,44 g/jour).

Génotoxicité : On a évalué le pouvoir génotoxique du mycophénolate sodique dans le cadre de 5 tests. Les résultats du test de mutation génique au locus thymidine kinase sur cellules de lymphome murin, du test du micronoyau de cellules V79 de hamster chinois et du test *in vivo* du micronoyau de souris indiquent que l'AMP est génotoxique. Le mycophénolate sodique s'est révélé non génotoxique durant le test de mutation sur bactéries ou le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains. Durant le test du micronoyau de moelle osseuse de souris, la plus faible dose génotoxique correspondait à environ 3 fois l'exposition générale (ASC ou C_{max}) observée chez des receveurs de greffe de rein qui avaient reçu 1,44 g de MYFORTIC par jour durant les études cliniques. Il est probable que l'activité mutagène observée ait été attribuable à un changement dans l'abondance relative des nucléotides dans le groupe de cellules qui ont servi à la synthèse de l'ADN.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Chez le rat mâle, la prise orale de doses de mycophénolate sodique atteignant 40 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité. À cette dose, l'exposition générale correspond à environ 9 fois l'exposition liée à l'emploi de la dose clinique de 1,44 g/jour mise à l'essai. Aucun effet sur la fertilité des rates n'a été observé après la prise de MYFORTIC jusqu'à concurrence de 20 mg/kg/jour, dose qui s'était déjà révélée toxique pour les mères et les embryons.

Durant une étude de tératologie menée sur des rates, l'emploi de doses de mycophénolate sodique d'à

peine 1 mg/kg a entraîné des malformations chez les ratons, dont l'anophtalmie, l'exencéphalie et la hernie ombilicale. À cette dose, l'exposition générale correspond à 0,05 fois l'exposition consécutive à la prise de la dose de 1,44 g/jour chez l'être humain. Enfin, lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal réalisée chez le rat, l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles et décollement du prépuce chez les mâles) à la dose la plus forte, soit 3 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMYFORTICMD

Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (sous forme de mycophénolate sodique)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYFORTIC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYFORTIC.**

Mises en garde et précautions importantes

- Seul un médecin expérimenté dans le domaine de la transplantation peut vous prescrire MYFORTIC.
- **Problèmes immunitaires graves :** MYFORTIC peut avoir un effet nocif sur votre système immunitaire au point d'entraîner votre décès. Il peut notamment causer :
  - **des problèmes sanguins :** MYFORTIC peut causer de graves problèmes sanguins comme de faibles taux de globules blancs (les cellules qui combattent les infections; **leucopénie**), de globules rouges (**anémie**) et de plaquettes (les cellules qui aident le sang à coaguler; **thrombocytopénie**);
  - **une leucoencéphalopathie multifocale progressive :** une infection du cerveau;
  - **une hépatite B ou une hépatite C :** Si vous avez déjà eu l'hépatite B ou l'hépatite C, la prise de MYFORTIC pourrait accroître votre risque d'en souffrir de nouveau;
  - **un cancer :** MYFORTIC peut augmenter le risque d'apparition de certains types de cancer tels que le cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) et le cancer de la peau;
  - **une infection rénale :** une infection des reins causée par un virus.

  Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour obtenir plus de renseignements sur ces effets secondaires graves entre autres.
- **Grossesse : Ne prenez pas** MYFORTIC si vous êtes enceinte. L'utilisation de MYFORTIC pendant la grossesse augmente le risque de malformations ou de perte de grossesse (fausse couche). Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser 2 méthodes de contraception efficaces simultanément durant tout votre traitement par MYFORTIC et pendant les 6 semaines qui suivront votre dernière dose.

Pour quoi utilise-t-on MYFORTIC?

MYFORTIC est utilisé chez les adultes pour affaiblir leur système immunitaire afin d'empêcher leur corps de rejeter le rein qu'on leur a greffé.

Comment MYFORTIC agit-il?

Votre système immunitaire vous protège des infections et des substances qui lui sont étrangères. Quand vous recevez une greffe de rein, votre système immunitaire considère cet organe comme un corps étranger et tente de le rejeter. MYFORTIC sert à affaiblir votre système immunitaire pour que le greffon ait plus de chance d'être accepté par votre corps.

On administre MYFORTIC en association avec d'autres médicaments contenant de la cyclosporine et des corticostéroïdes (p. ex., prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, acétate de prednisolone, acétate de méthylprednisolone), qui affaiblissent également le système immunitaire. Ensemble, ces médicaments aident à prévenir le rejet de votre rein greffé.

Quels sont les ingrédients de MYFORTIC?

Ingrédient médicinal : mycophénolate sodique

Ingrédients non médicinaux : amidon, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, indigotine (comprimés dosés à 180 mg), lactose anhydre, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés dosés à 360 mg), phtalate d'hypromellose, povidone (K-30), stéarate de magnésium.

MYFORTIC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés entérosolubles (enrobés pour se dissoudre uniquement dans l'intestin) à 180 mg et à 360 mg

Ne pas utiliser MYFORTIC si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acide mycophénolique, au mycophénolate sodique, au mycophénolate mofétil ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de MYFORTIC;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être, car MYFORTIC accroît le risque de malformations et de perte de grossesse (fausse couche);
- vous êtes une femme apte à procréer et n'employez aucun moyen de contraception efficace;
- vous êtes une femme apte à procréer et n'avez pas passé 2 tests de grossesse démontrant que vous n'êtes pas enceinte;
- vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYFORTIC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes d'estomac (p. ex., des ulcères provoqués par l'action de l'acide gastrique) ou du tube digestif (p. ex., des ulcères, une hémorragie ou une perforation);
- si vous devez recevoir un vaccin (surtout un vaccin vivant atténué comme celui dirigé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [ROR], un rotavirus, la varicelle et la fièvre jaune parce qu'ils pourraient être moins efficaces pendant un traitement par MYFORTIC);
- si vous avez des antécédents familiaux de maladie héréditaire connue sous le nom de syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller;
- si vous avez des problèmes de sang comme un faible taux de globules blancs (leucopénie) ou de globules rouges (anémie).

Autres mises en garde :

Dons de sang : Vous ne devez pas donner de sang pendant votre traitement par MYFORTIC ni pendant au moins 6 semaines après l'arrêt de ce dernier.

Grossesse, contraception et allaitement :

Femmes :

- Vous **ne devez pas** tomber enceinte pendant votre traitement par MYFORTIC ni pendant les 6 semaines qui suivront la fin de ce dernier. MYFORTIC accroît le risque de malformations et de perte de grossesse (fausse couche). Si vous tombez enceinte durant votre traitement par MYFORTIC, avertissez-en votre médecin immédiatement. Vous soupèserez avec lui les bienfaits éventuels et les risques de la poursuite du traitement par MYFORTIC.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez vous assurer que vous n'êtes pas enceinte en passant 2 tests sanguins ou urinaires de grossesse avant d'entreprendre votre traitement par MYFORTIC. Le second test doit être fait de 8 à 10 jours après le premier, immédiatement avant que vous commenciez à prendre MYFORTIC. Votre professionnel de la santé vous soumettra périodiquement à des tests de grossesse pendant votre traitement par MYFORTIC.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser simultanément 2 moyens de contraception efficaces avant d'amorcer votre traitement par MYFORTIC, durant le traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt de celui-ci. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception qui vous conviennent.
- Vous **ne devez pas** allaiter durant votre traitement par MYFORTIC et jusqu'à 6 semaines après la fin de celui-ci. MYFORTIC peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé.

Hommes :

- Vous **ne devez pas** concevoir d'enfant pendant votre traitement par MYFORTIC ni pendant les 90 jours qui suivent la fin de ce dernier.
- Si vous êtes actif sexuellement, vous devez faire usage de préservatifs pendant votre traitement par MYFORTIC et les 90 jours qui suivent son interruption.
- Si votre partenaire est une femme apte à procréer, elle doit également utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par MYFORTIC et les 90 jours qui suivent son arrêt. Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez MYFORTIC, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas donner de sperme pendant votre traitement par MYFORTIC et dans les 90 jours suivant l'arrêt de ce dernier.

Risque de cancer : MYFORTIC peut augmenter le risque d'apparition de certains types de cancer tels que le cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) et le cancer de la peau. Vous devez éviter de vous exposer au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) durant votre traitement par MYFORTIC en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant fréquemment un écran solaire contenant un facteur de protection (FPS) élevé.

Analyses de sang et surveillance : Assurez-vous de vous présenter à tous vos rendez-vous à la clinique de transplantation. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines et d'autres examens pour surveiller vos taux de globules blancs et de globules rouges, la santé de votre foie et de vos reins, ainsi que l'apparition du moindre effet secondaire. Ces analyses sanguines seront réalisées toutes les semaines le premier mois, 2 fois par mois durant les 2 mois suivants, puis tous les mois jusqu'à la fin de la première année de votre traitement par MYFORTIC.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec MYFORTIC :

- les médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire autres que la cyclosporine ou les corticostéroïdes (p. ex., azathioprine, mycophénolate mofétil, tacrolimus);
- la cholestyramine (médicament employé pour corriger les taux de cholestérol élevés);
- l'acyclovir (médicament employé pour traiter l'herpès);
- le gancyclovir (médicament employé pour traiter les infections à cytomégalovirus);
- les antiacides (utilisés contre les brûlures d'estomac);
- les contraceptifs oraux (la « pilule »).

Comment prendre MYFORTIC :

- Vous devez prendre les comprimés MYFORTIC tels quels, sans les briser, les écraser, les croquer ou les couper. Ne prenez pas un comprimé brisé ou coupé. Avalez les comprimés entiers avec beaucoup d'eau.
- L'intervalle entre 2 doses de MYFORTIC doit être le plus constant possible, soit 12 heures environ.
- Essayez de prendre MYFORTIC toujours à la même heure chaque jour, ce qui contribuera à maintenir une quantité constante de médicament dans votre corps pour que l'organe greffé demeure protégé contre le rejet. En outre, en prenant votre médicament toujours à la même heure, vous risquez moins d'oublier une dose.
- Prenez MYFORTIC à jeun, 1 heure avant les repas ou 2 heures après.
- Les vomissements ou la diarrhée peuvent empêcher votre corps d'absorber MYFORTIC. Vous devez toujours appeler votre professionnel de la santé si vous avez des vomissements ou de la diarrhée.
- Votre professionnel de la santé a choisi la dose de MYFORTIC que vous devez prendre en tenant compte de votre état de santé et de votre réponse au traitement. Suivez ses instructions à la lettre. Ne prenez pas plus ni moins que la dose qu'il vous a recommandée. Ne modifiez jamais la dose vous-même, peu importe comment vous vous sentez.
- Le traitement durera aussi longtemps qu'une immunosuppression sera nécessaire pour empêcher le rejet du rein greffé.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment prendre vos autres médicaments immunosuppresseurs pendant votre traitement par MYFORTIC.

Dose habituelle :

Adultes : 720 mg, 2 fois par jour. Autrement dit :

- 4 comprimés dosés à 180 mg le matin et 4 autres le soir;

OU

- 2 comprimés dosés à 360 mg le matin et 2 autres le soir.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYFORTIC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences

d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

L'oubli même de quelques doses de MYFORTIC peut causer le rejet de votre rein. C'est pourquoi il est si important de prendre toutes les doses prescrites suivant les directives de votre professionnel de la santé.

Si vous avez tendance à oublier des doses ou si vous avez des doutes au sujet de la manière de prendre MYFORTIC, parlez-en à votre professionnel de la santé et n'oubliez pas de mentionner toute incertitude quant à la manière de prendre MYFORTIC tel qu'on vous l'a prescrit.

Si vous oubliez de prendre une dose de MYFORTIC, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose. En pareil cas, prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Vous ne devez ni doubler ni augmenter la dose suivante pour compenser. En cas de doute, téléphonez à votre professionnel de la santé pour obtenir conseil. Il serait bon de vous renseigner d'avance en demandant à votre professionnel de la santé ce qu'il faut faire en cas d'oubli.

N'attendez jamais d'avoir épuisé votre réserve de MYFORTIC pour renouveler votre ordonnance. Faites renouveler l'ordonnance environ 1 semaine à l'avance, de manière à ne jamais manquer de médicament, même si la pharmacie est fermée ou n'a pas de comprimés MYFORTIC en stock. Si vous partez en voyage, assurez-vous également d'avoir assez de médicament pour toute la durée de votre absence.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYFORTIC?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MYFORTIC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains effets peuvent être graves :

Si vous éprouvez l'un des symptômes énoncés ci-dessous pendant votre traitement par MYFORTIC, consultez votre professionnel de la santé sans tarder :

- Symptômes d'infection (p. ex., fièvre, frissons, transpiration, fatigue, somnolence ou manque d'énergie). Durant l'emploi de MYFORTIC, vous risquez d'être plus vulnérable aux infections que d'habitude. Ces infections peuvent toucher divers systèmes et appareils, mais affectent le plus souvent les voies urinaires, les voies respiratoires et la peau.
- Altération de la vision, perte de coordination, maladresse, perte de mémoire, difficulté à parler ou à comprendre ce que disent les autres et faiblesse musculaire; ces effets peuvent être des signes et des symptômes d'une infection du cerveau appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive*.
- Enflure des ganglions lymphatiques, apparition ou grossissement d'une bosse sur la peau ou modification de l'aspect d'un grain de beauté. Un très petit nombre de patients qui recevaient MYFORTIC ont été atteints d'un cancer de la peau ou des ganglions lymphatiques, ce qui peut aussi arriver aux patients qui prennent d'autres immunosuppresseurs.

- Fatigue, maux de tête, essoufflement à l'effort ou au repos, étourdissements, douleur à la poitrine ou pâleur inhabituels; ces symptômes révèlent une anémie (faible taux de globules rouges).

Autres effets secondaires possibles :

Effets secondaires très fréquents *(> 1 patient sur 10)* :

- diarrhée
- symptômes d'infection tels que fièvre, mal de gorge, frissons, transpiration, fatigue, somnolence ou manque d'énergie (taux faible de globules blancs)
- crampes musculaires (taux faible de calcium dans le sang)
- faiblesse musculaire, spasmes musculaires, anomalie du rythme cardiaque (taux faible de potassium dans le sang)
- douleur aux articulations qui sont raides, rouges et enflées (surtout le gros orteil) (taux élevé d'acide urique dans le sang)
- maux de tête, étourdissements (symptômes d'une tension artérielle élevée)
- étourdissements, sensation ébrieuse (symptômes d'une baisse de tension artérielle)

Effets secondaires fréquents *(≤ 10 patients sur 100)* :

- crampes musculaires, spasmes musculaires, engourdissement et picotement des mains et des pieds (taux faible de magnésium dans le sang)
- tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) plus marquée que d'habitude (taux peu élevé de plaquettes dans le sang)
- spasmes musculaires, anomalie du rythme cardiaque (taux élevé de potassium dans le sang)
- détresse émotionnelle, inquiétude (anxiété)
- étourdissements
- maux de tête
- toux
- maux de tête, étourdissements s'accompagnant possiblement de nausées (hypertension artérielle grave)
- essoufflement, respiration perturbée
- douleur (p. ex., à l'abdomen, à l'estomac ou aux articulations)
- constipation
- indigestion
- flatulences (gaz)
- selles molles
- nausées
- vomissements
- fatigue
- fièvre
- résultats anormaux aux épreuves évaluant le fonctionnement du foie ou des reins
- douleur dans les articulations
- faiblesse
- douleurs musculaires
- enflure des mains, des chevilles ou des pieds (symptômes d'un œdème)

Effets secondaires peu fréquents *(< 1 patient sur 100)* :

- kyste rempli de liquide lymphatique
- difficulté à dormir
- tremblements
- congestion des poumons
- essoufflement
- éructations (rots); mauvaise haleine
- occlusion intestinale (incapacité à aller à la selle)
- inflammation de l'œsophage
- selles noires ou sanglantes
- changement de couleur de la langue
- sécheresse de la bouche
- brûlures d'estomac; inflammation des gencives
- inflammation de la paroi de la cavité abdominale
- symptômes rappelant ceux de la grippe
- enflure des chevilles et des pieds
- perte d'appétit
- chute des cheveux
- ecchymoses (bleus)
- acné
- battements cardiaques rapides; écoulement des yeux accompagné de démangeaisons, de rougeur et d'enflure
- vision brouillée
- problèmes rénaux (baisse de l'émission d'urine, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue)
- rétrécissement anormal du canal d'où s'écoule l'urine
- toux, difficulté à respirer, respiration douloureuse (symptômes d'une maladie pulmonaire telle qu'une fibrose pulmonaire parfois mortelle)

Autres effets secondaires dont on ignore la fréquence :

(La fréquence de ces effets secondaires ne peut être estimée à partir des données disponibles.)

- éruptions cutanées
- fièvre, douleur aux articulations, enflure des articulations (syndrome inflammatoire aigu)

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors de l'emploi de médicaments appartenant à la même classe que MYFORTIC :

- inflammation du côlon ou de l'œsophage
- douleur abdominale
- vomissements
- perte d'appétit
- nausées
- inflammation du pancréas (douleur abdominale persistante qui devient plus intense quand on se couche, nausées, vomissements)
- déchirure des intestins
- saignements gastriques ou intestinaux

- douleur au ventre pouvant s'accompagner ou non de selles sanglantes ou noires
- occlusion intestinale (incapacité à aller à la selle)
- infections graves
- faible taux de certains globules blancs ou de l'ensemble des cellules sanguines
- fièvre, mal de gorge, infections répétées (symptômes d'un manque de globules blancs dans le sang)

Consultez votre professionnel de la santé si un de ces effets survient. Cependant, ne cessez pas de prendre vos médicaments à moins d'en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Diarrhée	√		
COURANT			
Tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) plus marquée que d'habitude		√	
Douleur : à l'abdomen, à l'estomac ou aux articulations		√	
Vomissements		√	
Infections : fièvre, mal de gorge, frissons, transpiration, fatigue, somnolence, manque d'énergie		√	
Infection urinaire : douleur ou sensation de brûlure en urinant, envie impérieuse d'uriner, urine brouillée ou sanglante, fièvre, frissons		√	
RARE			
Essoufflement		√	
Selles sanglantes ou noires		√	
Enflure des chevilles et des pieds		√	
Palpitations ou irrégularité des battements cardiaques		√	
Infections virales (feux sauvages et zona)		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver MYFORTIC à une température allant de 15 à 30 °C.

Conserver MYFORTIC à l'abri de l'humidité.

Conserver le médicament dans l'emballage d'origine.

Ne pas prendre MYFORTIC après la date de péremption imprimée sur la boîte.

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

Pour en savoir plus sur MYFORTIC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant http://www.novartis.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 24 janvier 2022

Version Novartis : 18 avril 2023