

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myclausen 500 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

Pour connaître la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés blancs, de forme ronde.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myclausen est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Posologie

Utilisation en transplantation rénale

Adultes

Par voie orale, le traitement doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La posologie recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Les comprimés pelliculés doivent être prescrits uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m² à la posologie de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

Population pédiatrique < 2 ans

Les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et par conséquent l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Utilisation en transplantation cardiaque

Adultes

Par voie orale, le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La posologie

recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation en transplantation hépatique

Adultes

Le mycophénolate mofétil par voie intraveineuse doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais par Myclausen par voie orale dès qu'il peut être toléré. La posologie recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation chez les populations particulières

Patients âgés

Les posologies recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés.

Insuffisance rénale

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de Myclausen deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Insuffisance hépatique sévère

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

Traitement pendant les épisodes de rejet

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement ne sont pas requis. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de Myclausen en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour le traitement d'un premier rejet ou d'un rejet réfractaire chez les patients pédiatriques transplantés.

Mode d'administration

Pour utilisation par voie orale

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas écraser les comprimés.

4.3 Contre-indications

Myclausen est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à Myclausen ont été observées (voir rubrique 4.8).
- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).
- en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Néoplasie

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Myclausen, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myclausen, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par Mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Mycophénolate mofétil, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par Mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution

fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par Myclausen, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à Myclausen lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par Myclausen, la numération sanguine complète doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par Myclausen. Toute modification du traitement par Myclausen doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Myclausen doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicquée, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

Les patients doivent être avertis que, pendant le traitement par Myclausen, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins à virus vivants atténués (voir rubrique 4.5). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par mycophénolate mofétil a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation. Myclausen doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Interactions

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de Myclausen (voir également rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple, remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Il est recommandé de ne pas administrer Myclausen en même temps que l'azathioprine, car une telle

association n'a pas été étudiée.

Le rapport bénéfice/risque de l'association du mycophénolate mofétil avec du sirolimus n'a pas été établi (voir également rubrique 4.5).

Populations particulières

Par rapport à des individus plus jeunes, les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de survenue d'événements indésirables tels que certaines infections (incluant la maladie à cytomégalo virus avec invasion tissulaire) et de possibles hémorragies gastro-intestinales et œdèmes pulmonaires (voir rubrique 4.8).

Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 % à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 % à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, Myclausen est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patientes en âge de procréer doivent être averties des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec Myclausen. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (voir rubrique 4.6)

Compte-tenu des données cliniques robustes montrant qu'il y a un risque élevé d'avortements spontanés et de malformations congénitales lorsque le mycophénolate mofétil est utilisé au cours de la grossesse, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Myclausen, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est recommandée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.

Pour obtenir des conseils en matière de contraception masculine, voir la rubrique 4.6.

Matériel éducationnel

Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (le glucuronide phénolique du MPA) étaient minimales (MPAG augmenté de 8 %) et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Étant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire, entraînant ainsi une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA) a été observée lorsque des antiacides, tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium et les IPP, incluant le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec le mycophénolate mofétil. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétil prenant des IPP par rapport aux patients traités par mycophénolate mofétil ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition au mycophénolate mofétil lorsqu'il est co-administré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement plus faible que lorsqu'il est co-administré avec les IPP.

Médicaments interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique (tels que la cholestyramine, la ciclosporine A, les antibiotiques)

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, car l'efficacité de Myclausen pourrait être diminuée.

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours, a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubriques 4.4 et 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de Myclausen pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

La pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) n'est pas affectée par le mycophénolate mofétil. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, on peut s'attendre à une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA. La CsA interfère avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50 % de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil et sirolimus ou belatacept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosuppresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

Les antibiotiques qui éliminent les bactéries productrices de β -glucuronidase dans l'intestin (tels que les aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, et les antibiotiques de la classe des pénicillines) peuvent interférer avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du MPA/MPAG, entraînant ainsi une diminution de l'exposition systémique au MPA. Les informations concernant les antibiotiques suivants sont disponibles :

Ciprofloxacine ou association amoxicilline - acide clavulanique

Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline - acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec l'utilisation continue de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivant l'arrêt de l'antibiotique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de changements dans l'exposition globale au MPA. Donc, une modification de la posologie de Myclausen ne devrait normalement pas être nécessaire en

l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

Norfloxacine et métronidazole

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

Aucune répercussion sur la biodisponibilité du MPA n'a été constatée.

Médicaments qui affectent la glucuronidation (tels que l'isavuconazole, le telmisartan)

L'administration concomitante de médicaments affectant la glucuronidation du MPA peut modifier l'exposition au MPA. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec Myclausen.

Isavuconazole

Une augmentation de l'ASC_{0-∞} au MPA de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'évènements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

Ganciclovir

Du fait, d'une part, des résultats d'une étude d'administration en dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir par voie I.V., et, d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et une adaptation des doses de Myclausen n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par Myclausen et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valganciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.

Contraceptifs oraux

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA (ASC_{0-12 h}) de 18 % à 70 %. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de Myclausen en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.

Sévélamer

Une diminution de la C_{\max} et de l'ASC₀₋₁₂ du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de sévéramer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer Myclausen au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévéramer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de mycophénolate mofétil avec des chélateurs du phosphate autres que le sévéramer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques, recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus, l'ASC et la C_{\max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses multiples de mycophénolate mofétil (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des patients transplantés hépatiques recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par le mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.4).

Vaccins vivants

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients ayant une réponse immunitaire altérée. La réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée (voir également rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Interaction potentielle

L'administration simultanée de probénécide et de mycophénolate mofétil chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant six semaines après l'arrêt du traitement par Myclausen ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Myclausen est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les patientes en âge de procréer doivent être averties d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informées et conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Avant de débiter un traitement par Myclausen, il est recommandé que les femmes en âge de procréer effectuent deux tests de grossesse sanguins ou urinaires avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL et les résultats doivent être négatifs afin d'éviter une exposition involontaire d'un embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième

test 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse ;

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées à Myclausen en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites ;
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes) ;
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire ;
- Malformations des doigts (par exemple polydactylie, syndactylie) ;
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple atrésie de l'œsophage) ;
- Malformations du système nerveux telles que spina bifida ;
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées:

- Microphthalmie ;
- Kyste congénital du plexus choroïde ;
- Agénésie du septum pellucidum ;
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Des données limitées ont montré que l'acide mycophénolique était excrété dans le lait maternel. Myclausen est contre-indiqué chez la femme allaitante en raison d'éventuels effets indésirables sévères à l'acide mycophénolique chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

Hommes

Les données cliniques limitées disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés lorsque le père a été traité par mycophénolate mofétil.

Le MPA est un puissant tératogène. On ne sait pas si le MPA est présent dans le sperme. Les données issues des études effectuées chez l'animal montrent que la quantité maximale de MPA susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un quelconque effet. Il a été

démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme mais avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.

Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution suivantes : il est conseillé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Les patients en âge de procréer doivent être informés et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception.

Fertilité

Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 - 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 - 2 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques à la dose recommandée de 3 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophthalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.

Allaitement

Il a été montré que le mycophénolate mofétil était excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si c'est également le cas chez l'être humain. Myclausen est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Le mycophénolate mofétil a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le mycophénolate mofétil peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées (jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1%). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) observés pendant les essais cliniques et après commercialisation sont présentés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Du fait des différences importantes observées pour la fréquence de certains effets indésirables entre les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

Tableau 1 : Effets indésirables

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Infections et infestations			
Infections bactériennes	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections fongiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections protozoaires	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Infections virales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Tumeur bénigne de la peau	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Lymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Trouble lymphoprolifératif	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Tumeur	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Cancer de la peau	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Érythroblastopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Insuffisance médullaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ecchymoses	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Leucocytose	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Pseudolymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Acidose	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypercholestérolémie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hyperglycémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperkaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperlipidémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypocalcémie	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hyperuricémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Goutte	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques			
État de confusion	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dépression	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Insomnie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Agitation	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent
Anxiété	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Trouble de la pensée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux			
Vertiges	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertonie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Paresthésie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Somnolence	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Tremblements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Convulsion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires			
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypotension	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocèle	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Thrombose veineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vasodilatation	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Bronchiectasie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Toux	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Maladie pulmonaire interstitielle	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Épanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Distension abdominale	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Colite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Œsophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Éructation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Flatulence	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Gastrite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie digestive	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcère gastro-intestinal	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperplasie gingivale	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Iléus	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcération de la bouche	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Stomatite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Affections hépatobiliaires			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hépatite	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Ictère	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Urée sanguine augmentée	Peu fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hématurie	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Altération de la fonction rénale	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Œdème	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hernie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Malaise	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fièvre	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont le mycophénolate mofétil, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Comparée aux données à 1 an, la fréquence de tumeurs malignes n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les transplantés cardiaques et rénaux. Les transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an, mais moins de trois ans.

Infections

Tous les patients traités par immunosuppresseurs présentent un risque important de développer des infections bactériennes, virales et fongiques (certaines pouvant avoir une issue fatale), y compris celles dues à des agents opportunistes et à la réactivation d'une infection virale latente. Ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Les infections les plus graves ont été les suivantes : septicémie, péritonite, méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Chez les patients recevant le mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, la virémie ou le syndrome à cytomégalovirus et l'herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %. Des cas de néphropathie à virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont le mycophénolate mofétil.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Les cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie et pancytopénie, sont des risques connus associés au mycophénolate mofétil et elles peuvent mener à des infections et à des hémorragies, ou contribuer à leur survenue (voir rubrique 4.4). Des cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été rapportés ; une surveillance régulière des patients prenant du mycophénolate mofétil est donc recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas d'anémie aplasique et d'insuffisance médullaire ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ; certains cas ont été mortels. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par le mycophénolate mofétil.

Affections gastro-intestinales

Les troubles gastro-intestinaux les plus graves ont été des ulcérations et des hémorragies, qui sont des risques connus liés au mycophénolate mofétil. Des ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux, souvent compliqués par une hémorragie, ainsi que des cas d'hématémèse, de méléna et de formes hémorragiques de gastrite et de colite, ont été rapportés fréquemment pendant les études cliniques pivotales. Les affections gastro-intestinales les plus fréquentes étaient toutefois des diarrhées, des nausées et des vomissements. L'examen par endoscopie de patients présentant des diarrhées liées au mycophénolate mofétil a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angio-œdème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.

Grossesse, puerperium et conditions périnatales

Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate mofétil, surtout au cours du premier trimestre ; voir rubrique 4.6.

Affections congénitales

Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs ; voir rubrique 4.6.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas isolés de pathologie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire, certains ayant eu une évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes.

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des œdèmes, incluant œdème périphérique, œdème du visage et œdème scrotal, ont été rapportés très fréquemment pendant les études pivotales. Des douleurs musculo-squelettiques, telles que myalgie, et des douleurs du cou et du dos, ont aussi été rapportées très fréquemment.

Un syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines a été décrit après commercialisation comme une réaction pro-inflammatoire paradoxale associée au mycophénolate mofétil et à l'acide mycophénolique, caractérisée par de la fièvre, de l'arthralgie, de l'arthrite, des douleurs musculaires et des marqueurs inflammatoires élevés. Des rapports de cas issus de la littérature

ont montré une amélioration rapide après arrêt du médicament.

Populations particulières

Population pédiatrique

Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Cependant, les effets indésirables suivants, considérés comme étant liés au traitement, ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection.

Patients âgés

Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par le mycophénolate mofétil comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru par rapport aux patients plus jeunes d'apparition de certaines infections (incluant les infections tissulaires invasives à cytomégalovirus) ainsi que d'hémorragie gastro-intestinale ou d'œdème pulmonaire.

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 sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétil ont été rapportés au cours d'essais cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans plusieurs de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des effets indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de tolérance connu du médicament.

On s'attend à ce qu'un surdosage de mycophénolate mofétil entraîne éventuellement une immunosuppression excessive et augmente la susceptibilité aux infections et à la myélosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par Myclausen doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

L'hémodialyse ne semble pas permettre l'élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPAG. Les agents chélateurs des acides biliaries, comme la cholestyramine, peuvent éliminer le MPA en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : agents immunosuppresseurs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des

lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la suppression du rejet aigu après greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie I.V. L'alimentation n'a eu aucun effet sur le degré d'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C_{max} du MPA a été réduite de 40 % en présence d'aliments. Après administration orale, le mycophénolate mofétil n'est pas systématiquement mesurable dans le plasma.

Distribution

Du fait du cycle entéro-hépatique, on observe habituellement des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA 6-12 heures après l'administration. L'ASC du MPA diminue d'environ 40 % lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entéro-hépatique.

Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconverti en MPA libre via le cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains des effets indésirables du MMF (diarrhée, leucopénie).

Élimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétil radio marqué administrée par voie orale a été intégralement retrouvée à raison de 93 % dans l'urine et de 6 % dans les fèces. La majorité (87 % environ) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.

Aux doses utilisées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas soustraits par hémodialyse. Néanmoins, à des concentrations plasmatiques élevées de MPAG (> 100 µg/ml), de petites quantités de MPAG sont éliminées.

En interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'AUC du MPA (voir section 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) et la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) sont impliqués dans l'élimination du MPA. Les isoformes OATP, MRP2 et la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP) sont des transporteurs associés à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1) est également capable de transporter le MPA, mais sa contribution semble limitée au processus d'absorption. Dans le rein, le MPA et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs rénaux des anions organiques.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les

valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite est observée lorsque mycophénolate mofétil est co-administré avec la cyclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans un essai en dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) était 28 à 75 % supérieure aux ASC moyennes observées chez les sujets sains ou les patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère. L'ASC moyenne du MPAG après administration d'une dose unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère était 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou chez des sujets sains, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec des doses multiples de mycophénolate mofétil chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques ou hépatiques souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère.

Retard à la reprise de fonction du greffon

Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal après transplantation, l'ASC_{0-12h} moyenne du MPA était comparable à celle observée chez les transplantés ne présentant pas un tel retard. En revanche, l'ASC_{0-12h} moyenne du MPAG plasmatique était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients sans retard à la reprise de fonction du greffon. Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fraction libre et de la concentration plasmatique du MPA chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie de Myclausen.

Insuffisance hépatique

Chez des volontaires atteints de cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type d'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants (âgés de 2 à 18 ans) transplantés rénaux ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation.

Patients âgés

La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil et de ses métabolites n'a pas été altérée chez les patients âgés (≥ 65 ans) comparativement aux patients transplantés plus jeunes.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec du mycophénolate mofétil à la posologie de 1 g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles

menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'a fait preuve d'aucun effet oncogène. La dose la plus forte testée dans les études de carcinogénicité chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités à la posologie clinique recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle observée chez les transplantés cardiaques traités à la posologie clinique recommandée de 3 g/jour.

Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* du lymphome de souris et test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de souris) ont montré que le mycophénolate mofétil est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides des cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, visant à détecter une mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Au cours d'études de tératogénèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), sans manifestations toxiques chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour, et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (voir rubrique 4.6).

Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes étaient les principaux organes atteints dans les études de toxicologie menées avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à ceux observés chez les transplantés rénaux à la posologie recommandée de 2 g/jour. Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez le chien à des niveaux d'exposition systémique égaux ou inférieurs à l'exposition clinique aux posologies recommandées. Des effets rénaux et gastro-intestinaux correspondant à une déshydratation ont également été observés chez le singe à la dose la plus forte (niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à l'exposition clinique). Le profil de toxicité non clinique du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez l'homme. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (voir rubrique 4.8).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur des comprimés

cellulose microcristalline
povidone (K-30)
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium

Enrobage des comprimés

polyvinyl alcool (partiellement hydrolysé)
dioxyde de titane (E 171)
macrogol 3000

talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC-aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient 50 ou 150 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne
Tél. : 0049 (0)30 744 60 12
Fax : 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/647/001-002

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

Date de première autorisation : 7 Octobre 2010

Date de dernier renouvellement : 27 Mai 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myclausen 250 mg gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

Pour connaître la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules blanches, de forme oblongue.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myclausen est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Posologie

Utilisation en transplantation rénale

Adultes

Le traitement doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La posologie recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Les gélules doivent être prescrites uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m². Une posologie de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g) peut être prescrite aux patients dont la surface corporelle est comprise entre 1,25 m² et 1,5 m². Une posologie de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) peut être prescrite aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m². Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 4.8), une réduction temporaire de la posologie ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

Population pédiatrique < 2 ans

Les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et par conséquent l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Utilisation en transplantation cardiaque

Adultes

Le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La posologie recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation en transplantation hépatique

Adultes

Le mycophénolate mofétil par voie intraveineuse doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais par Myclausen par voie orale dès qu'il peut être toléré. La posologie recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g).

Population pédiatrique Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation chez les populations particulières

Patients âgés

Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés.

Insuffisance rénale

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de Myclausen deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Insuffisance hépatique sévère

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

Traitement pendant les épisodes de rejet

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement ne sont pas requis. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de Myclausen en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour le traitement d'un premier rejet ou d'un rejet réfractaire chez les patients pédiatriques transplantés.

Mode d'administration

Pour utilisation par voie orale

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas ouvrir ni écraser les gélules afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les gélules

avec la peau et les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

4.3 Contre-indications

Myclausen est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à Myclausen ont été observées (voir rubrique 4.8).
- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).
- en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).
- chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Néoplasies

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Myclausen, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myclausen, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par Mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Mycophénolate mofétil, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par Mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par Myclausen, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à Myclausen lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par Myclausen, la numération sanguine complète doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par Myclausen. Toute modification du traitement par Myclausen doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Myclausen doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

Les patients doivent être avertis que, pendant le traitement par Myclausen, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins à virus vivants atténués (voir rubrique 4.5). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par mycophénolate mofétil a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation, Myclausen doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Interactions

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de

l'efficacité de Myclausen (voir également rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple, remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Il est recommandé de ne pas administrer Myclausen en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.

Le rapport bénéfice/risque de l'association du mycophénolate mofétil avec du sirolimus n'a pas été établi (voir également rubrique 4.5).

Populations particulières

Par rapport à des individus plus jeunes, les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de survenue d'événements indésirables tels que certaines infections (incluant la maladie à cytomégalovirus avec invasion tissulaire) et de possibles hémorragies gastro-intestinales et œdèmes pulmonaires (voir rubrique 4.8).

Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 % à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 % à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, Myclausen est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patientes en âge de procréer doivent être averties des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec Myclausen. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (voir rubrique 4.6)

Compte-tenu des données cliniques robustes montrant qu'il y a un risque élevé d'avortements spontanés et de malformations congénitales lorsque le mycophénolate mofétil est utilisé au cours de la grossesse, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Myclausen, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est recommandée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.

Pour obtenir des conseils en matière de contraception masculine, voir la rubrique 4.6.

Matériel éducationnel

Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au

moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (le glucuronide phénolique du MPA) étaient minimales (MPAG augmenté de 8 %) et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Étant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire, entraînant ainsi une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA) a été observée lorsque des antiacides, tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium et les IPP, incluant le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec le mycophénolate mofétil. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétil prenant des IPP par rapport aux patients traités par mycophénolate mofétil ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition au mycophénolate mofétil lorsqu'il est co-administré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement plus faible que lorsqu'il est co-administré avec les IPP.

Médicaments interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique (tels que la cholestyramine, la ciclosporine A, les antibiotiques)

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, car l'efficacité de Myclausen pourrait être diminuée.

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours, a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubriques 4.4 et 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de Myclausen pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

La pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) n'est pas affectée par le mycophénolate mofétil. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, on peut s'attendre à une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA. La CsA interfère avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50 % de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil et sirolimus ou belatacept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosupresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

Les antibiotiques qui éliminent les bactéries productrices de β -glucuronidase dans l'intestin (tels que les aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, et les antibiotiques de la classe des pénicillines) peuvent interférer avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du MPA/MPAG,

entraînant ainsi une diminution de l'exposition systémique au MPA. Les informations concernant les antibiotiques suivants sont disponibles :

Ciprofloxacine ou association amoxicilline - acide clavulanique

Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline - acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec l'utilisation continue de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivant l'arrêt de l'antibiotique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de changements dans l'exposition globale au MPA. Donc, une modification de la posologie de Myclausen ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

Norfloxacine et métronidazole

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

Aucune répercussion sur la biodisponibilité du MPA n'a été constatée.

Médicaments qui affectent la glucuronidation (tels que l'isavuconazole, le telmisartan)

L'administration concomitante de médicaments affectant la glucuronidation du MPA peut modifier l'exposition au MPA. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec Myclausen.

Isavuconazole

Une augmentation de l'exposition au MPA ($ASC_{0-\infty}$) de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'événements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

Ganciclovir

Du fait, d'une part, des résultats d'une étude d'administration en dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir par voie I.V., et, d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et une adaptation des doses de Myclausen n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par Myclausen et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valganciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.

Contraceptifs oraux

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également

rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA ($ASC_{0-12\ h}$) de 18 % à 70 %. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de Myclausen en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.

Sévélamer

Une diminution de la C_{max} et de l' ASC_{0-12} du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer Myclausen au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de mycophénolate mofétil avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques, recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses multiples de mycophénolate mofétil (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des patients transplantés hépatiques recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par le mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.4).

Vaccins vivants

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients ayant une réponse immunitaire altérée. La réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée (voir également rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interaction potentielle

L'administration simultanée de probénécide et de mycophénolate mofétil chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant six semaines après l'arrêt du traitement par Myclausen ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Myclausen est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse.

Les patientes en âge de procréer doivent être averties d'une augmentation du risque de fausse couche et

de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informées et conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Avant de débiter un traitement par Myclausen, il est recommandé que les femmes en âge de procréer effectuent deux tests de grossesse sanguins ou urinaires avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL et les résultats doivent être négatifs afin d'éviter une exposition involontaire d'un embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse ;

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées à Myclausen en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites ;
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes) ;
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire ;
- Malformations des doigts (par exemple polydactylie, syndactylie) ;
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple atrésie de l'œsophage) ;
- Malformations du système nerveux telles que spina bifida ;
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées:

- Microphthalmie ;
- Kyste congénital du plexus choroïde ;
- Agénésie du septum pellucidum ;
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Il a été montré que le mycophénolate mofétil est excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si cette substance est excrétée dans le lait maternel humain. Myclausen est contre-indiqué chez la femme

allaitante en raison d'éventuels effets indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

Hommes

Les données cliniques limitées disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés lorsque le père a été traité par mycophénolate mofétil.

Le MPA est un puissant tératogène. On ne sait pas si le MPA est présent dans le sperme. Les données issues des études effectuées chez l'animal montrent que la quantité maximale de MPA susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un quelconque effet. Il a été démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme mais avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.

Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution suivantes : il est conseillé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Les patients en âge de procréer doivent être informés et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant.

Fertilité

Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 - 3 fois celle obtenue chez l'homme à la dose de 2 g/jour chez les transplantés rénaux et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.

Allaitement

Des données limitées ont montré que l'acide mycophénolique était excrété dans le lait maternel. Mycophénolate mofétil est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères à l'acide mycophénolique chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Le mycophénolate mofétil a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le mycophénolate mofétil peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées (jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1 %). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent

avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) observés pendant les essais cliniques et après commercialisation sont présentés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Du fait des différences importantes observées pour la fréquence de certains effets indésirables entre les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

Tableau 1 : Effets indésirables

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Infections et infestations			
Infections bactériennes	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections fongiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections protozoaires	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Infections virales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Tumeur bénigne de la peau	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Lymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Trouble lymphoprolifératif	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Tumeur	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Cancer de la peau	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Érythroblastopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Insuffisance médullaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ecchymoses	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Leucocytose	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Pseudolymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Acidose	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypercholestérolémie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hyperglycémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperkaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperlipidémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypocalcémie	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hyperuricémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Goutte	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques			
État de confusion	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dépression	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Insomnie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Agitation	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent
Anxiété	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Trouble de la pensée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux			
Vertiges	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertonie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Paresthésie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Somnolence	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Tremblements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Convulsion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires			
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypotension	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocèle	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Thrombose veineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vasodilatation	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Bronchiectasie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Toux	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Maladie pulmonaire interstitielle	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Épanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Distension abdominale	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Colite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Œsophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Éructation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Flatulence	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Gastrite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie digestive	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcère gastro-intestinal	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperplasie gingivale	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Iléus	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcération de la bouche	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Stomatite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système immunitaire			

Effet indésirable Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Affections hépatobiliaires			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hépatite	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Ictère	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Urée sanguine augmentée	Peu fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hématurie	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Altération de la fonction rénale	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Œdème	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hernie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Malaise	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fièvre	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont le mycophénolate mofétil, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Comparée aux données à 1 an, la fréquence de tumeurs malignes n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les transplantés cardiaques et rénaux. Les transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an, mais moins de trois ans.

Infections

Tous les patients traités par immunosuppresseurs présentent un risque important de développer des infections bactériennes, virales et fongiques (certaines pouvant avoir une issue fatale), y compris celles dues à des agents opportunistes et à la réactivation d'une infection virale latente. Ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Les infections les plus graves ont été les

suivantes : septicémie, péritonite, méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Chez les patients recevant le mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, la virémie ou le syndrome à cytomégalovirus et l'herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %. Des cas de néphropathie à virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont le mycophénolate mofétil.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Les cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie et pancytopénie, sont des risques connus associés au mycophénolate mofétil et elles peuvent mener à des infections et à des hémorragies, ou contribuer à leur survenue (voir rubrique 4.4). Des cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été rapportés ; une surveillance régulière des patients prenant du mycophénolate mofétil est donc recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas d'anémie aplasique et d'insuffisance médullaire ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ; certains cas ont été mortels. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par le mycophénolate mofétil.

Affections gastro-intestinales

Les troubles gastro-intestinaux les plus graves ont été des ulcérations et des hémorragies, qui sont des risques connus liés au mycophénolate mofétil. Des ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux, souvent compliqués par une hémorragie, ainsi que des cas d'hématémèse, de méléna et de formes hémorragiques de gastrite et de colite, ont été rapportés fréquemment pendant les études cliniques pivotales. Les affections gastro-intestinales les plus fréquentes étaient toutefois des diarrhées, des nausées et des vomissements. L'examen par endoscopie de patients présentant des diarrhées liées au mycophénolate mofétil a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angio-œdème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.

Grossesse, puerperium et conditions périnatales

Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate mofétil, surtout au cours du premier trimestre ; voir rubrique 4.6.

Affections congénitales

Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs ; voir rubrique 4.6.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas isolés de pathologie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire, certains ayant eu une évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes.

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des œdèmes, incluant œdème périphérique, œdème du visage et œdème scrotal, ont été rapportés très fréquemment pendant les études pivotales. Des douleurs musculo-squelettiques, telles que myalgie, et des douleurs du cou et du dos, ont aussi été rapportées très fréquemment.

Un syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines a été décrit après commercialisation comme une réaction pro-inflammatoire paradoxale associée au mycophénolate mofétil et à l'acide mycophénolique, caractérisée par de la fièvre, de l'arthralgie, de l'arthrite, des douleurs musculaires et des marqueurs inflammatoires élevés. Des rapports de cas issus de la littérature ont montré une amélioration rapide après arrêt du médicament.

Populations particulières

Population pédiatrique

Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Cependant, les effets indésirables suivants, considérés comme étant liés au traitement, ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection.

Patients âgés

Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par le mycophénolate mofétil comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru par rapport aux patients plus jeunes d'apparition de certaines infections (incluant les infections tissulaires invasives à cytomégalovirus) ainsi que d'hémorragie gastro-intestinale ou d'œdème pulmonaire.

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 sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétil ont été rapportés au cours d'essais cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans plusieurs de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des effets indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de tolérance connu du médicament.

On s'attend à ce qu'un surdosage de mycophénolate mofétil entraîne éventuellement une immunosuppression excessive et augmente la susceptibilité aux infections et à la myélosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par Myclausen doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

L'hémodialyse ne semble pas permettre l'élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPAG. Les agents chélateurs des acides biliaries, comme la cholestyramine, peuvent éliminer le MPA en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : agents immunosuppresseurs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylrique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la suppression du rejet aigu après greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie I.V. L'alimentation n'a eu aucun effet sur le degré d'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C_{max} du MPA a été réduite de 40 % en présence d'aliments. Après administration orale, le mycophénolate mofétil n'est pas systématiquement mesurable dans le plasma.

Distribution

Du fait du cycle entéro-hépatique, on observe habituellement des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA 6-12 heures après l'administration. L'ASC du MPA diminue d'environ 40 % lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entéro-hépatique.

Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.

Au cours de la période précoce après transplantation (< 40 jours après la greffe), chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, les valeurs moyennes d'ASC et de C_{max} du MPA étaient respectivement d'environ 30 % et 40 % inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation (de 3 à 6 mois après la greffe).

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconverti en MPA libre via le cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains des effets indésirables du MMF (diarrhée, leucopénie).

Élimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétil radio marqué administrée par voie orale a été intégralement retrouvée à raison de 93 % dans l'urine et de 6 % dans les fèces. La majorité (87 % environ) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.

Aux doses utilisées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas soustraits par hémodialyse. Néanmoins, à des concentrations plasmatiques élevées de MPAG (> 100 µg/ml), de petites quantités de MPAG sont éliminées.

En interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'AUC du MPA (voir section 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) et la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) sont impliqués dans l'élimination du MPA. Les isoformes OATP, MRP2 et la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP) sont des transporteurs associés à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1) est également capable de transporter le MPA, mais sa contribution semble limitée au processus d'absorption. Dans le rein, le MPA et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs rénaux des anions organiques.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite est observée lorsque mycophénolate mofétil est co-administré avec la cyclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans un essai en dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) était 28 à 75 % supérieure aux ASC moyennes observées chez les sujets sains ou les patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère. L'ASC moyenne du MPAG après administration d'une dose unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère était 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou chez des sujets sains, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec des doses multiples de mycophénolate mofétil chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques ou hépatiques souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère.

Retard à la reprise de fonction du greffon

Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal après transplantation, l'ASC_{0-12h} moyenne du MPA était comparable à celle observée chez les transplantés ne présentant pas un tel retard. En revanche, l'ASC_{0-12h} moyenne du MPAG plasmatique était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients sans retard à la reprise de fonction du greffon. Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fraction libre et de la concentration plasmatique du MPA chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie de Myclausen.

Insuffisance hépatique

Chez des volontaires atteints de cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type d'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants transplantés rénaux (âgés de 2 à 18 ans) ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Les ASC du

MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation.

Patients âgés

La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil et de ses métabolites n'a pas été altérée chez les patients âgés (≥ 65 ans) comparativement aux patients transplantés plus jeunes.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec du mycophénolate mofétil à la posologie de 1 g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'a fait preuve d'aucun effet oncogène. La dose la plus forte testée dans les études de carcinogénicité chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités à la posologie clinique recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle observée chez les transplantés cardiaques traités à la posologie clinique recommandée de 3 g/jour.

Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* du lymphome de souris et test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de souris) ont montré que le mycophénolate mofétil est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides des cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, visant à détecter une mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Au cours d'études de tératogénèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), sans manifestations toxiques chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour, et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (voir rubrique 4.6).

Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes étaient les principaux organes atteints dans les études de toxicologie menées avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à ceux observés chez les transplantés rénaux à la posologie recommandée de 2 g/jour. Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez le chien à des niveaux d'exposition systémique égaux ou inférieurs à l'exposition clinique aux posologies recommandées. Des effets rénaux et gastro-intestinaux correspondant à une déshydratation ont également été observés chez le singe à la dose la plus forte (niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à l'exposition clinique). Le profil de toxicité non clinique du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez l'homme. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (voir rubrique 4.8).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

amidon pré-gélatinisé croscarmellose sodique
povidone (K-30)
stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules

gélatine
dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC-aluminium contenant 10 gélules.

Chaque boîte contient 100 ou 300 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne
Tél. : 0049 (0)30 744 60 12
Fax : 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/647/003-004

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

Date de première autorisation : 7 Octobre 2010

Date de dernier renouvellement : 27 Mai 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

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

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

- Plan de gestion du risque

Sans objet.

- Mesures supplémentaires de minimisation des risques

Avant l'utilisation de Myclausen dans chaque État membre (EM), le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir, avec l'Autorité nationale compétente, du contenu et du format du matériel éducationnel et d'un questionnaire de suivi de grossesse, incluant les moyens de communication, les modalités de diffusion et tous autres aspects du programme.

Le matériel éducationnel vise à s'assurer que les professionnels de santé et les patients soient informés de la tératogénicité et de la mutagénicité de Cellept, de la nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant de commencer le traitement par Myclausen, des exigences sur la contraception pour les patients aussi bien de sexe féminin que de sexe masculin et de la conduite à tenir en cas de grossesse au cours du traitement par Myclausen.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État Membre dans lequel Myclausen est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de délivrer Myclausen et tous les patients traités par Myclausen, reçoivent le matériel éducationnel suivant :

- Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé
- Pack d'information destiné aux patients

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé devra contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Un Guide d'information pour les professionnels de santé

Le pack d'information destiné aux patients devra contenir :

- La Notice
- Un Guide d'information pour les patients

Deux guides distincts doivent être fournis pour les professionnels de santé et les patients. Pour les patients, le texte devra être séparé pour les hommes et pour les femmes.

Le matériel éducationnel devra être mis en place au cours des quatre mois suivant la fin de cette procédure et contiendra les éléments clés suivants :

- Une introduction avec mise en avant des points suivants :
 - L'exposition du fœtus au cours de la grossesse doit être évitée,
 - Les mesures mises en place afin de minimiser les risques de malformations congénitales et d'avortements spontanés associés au mycophénolate mofétil,
 - L'importance mais la non-exhaustivité de ce guide en terme d'information sur le mycophénolate mofétil, nécessitant parallèlement une lecture attentive du RCP (professionnels de santé) et de la notice (patients) fournis avec le produit.

- Des informations générales sur la tératogénicité et la mutagénicité du mycophénolate mofétil chez l'Homme :

Dans cette section, figureront des informations générales importantes concernant la tératogénicité et la mutagénicité du mycophénolate mofétil. La nature et l'importance du risque seront décrits, conformément aux informations fournies dans le RCP. Les informations figurant dans cette section permettront de bien comprendre le risque et expliqueront la nécessité de la mise en place des mesures de prévention de la grossesse. Les guides devront également mentionner que les patients ne doivent pas donner ce médicament à d'autres personnes.

- Des recommandations aux patients :

Cette section insistera sur l'importance d'un dialogue informatif, approfondi et continu, entre la patiente et le professionnel de santé, sur les risques liés au mycophénolate mofétil en cas de grossesse et sur les stratégies de minimisation des risques existantes, incluant l'utilisation d'alternatives thérapeutiques, le cas échéant. La nécessité de la planification d'une grossesse devra être soulignée.

- La nécessité d'éviter une exposition fœtale avec :

- Une explication sur la nécessité de la contraception chez les patientes en âge de procréer et chez les hommes sexuellement actifs (y compris les hommes vasectomisés)
- Une information sur la contraception avant, pendant et après l'arrêt du traitement par le mycophénolate mofétil, avec un focus clair sur la durée de poursuite de la contraception après l'arrêt du traitement.

De plus, le texte relatif aux femmes expliquera les exigences en matière de tests de grossesse avant et pendant le traitement par le mycophénolate mofétil, y compris la nécessité d'obtenir deux tests de grossesse négatifs avant l'initiation du traitement et l'importance du moment de réalisation de ces tests. La nécessité de réaliser des tests de grossesse ultérieurs au cours du traitement sera également décrite.

- Des recommandations sur les dons de sang et les dons de sperme :

Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Par ailleurs, les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

- Des recommandations sur la conduite à tenir en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant ou peu de temps après le traitement par le mycophénolate mofétil :

Les patientes seront informées qu'elles ne doivent pas arrêter le traitement par le mycophénolate mofétil mais doivent contacter immédiatement leur médecin. Il sera expliqué que la conduite à tenir, basée sur une évaluation du rapport bénéfice-risque individuel, sera déterminée au cas par cas après discussion entre le médecin traitant et la patiente.

De plus, un questionnaire de suivi de grossesse, doit être mis en place, en accord avec l'Autorité nationale compétente, au cours des quatre mois suivant la fin de cette procédure et doit recueillir les détails sur l'exposition pendant la grossesse, incluant le moment de l'exposition au cours de la grossesse, la durée de l'exposition avant et pendant la grossesse, la dose administrée, les traitements concomitants, les risques tératogènes connus et une information détaillée sur les malformations congénitales.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myclausen 500 mg comprimés pelliculés
Mycophénolate mofétil

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

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

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

50 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

Les comprimés pelliculés de Myclausen doivent être manipulés avec précaution.
Les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

Tout médicament non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

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

EU/1/10/647/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myclausen 500 mg comprimés pelliculés
Mycophénolate mofétil

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

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

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

150 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

Les comprimés pelliculés de Myclausen doivent être manipulés avec précaution.
Les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

Tout médicament non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

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

EU/1/10/647/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

ÉTIQUETTE DU BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myclausen 500 mg comprimés pelliculés
Mycophénolate mofétil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Passauer Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myclausen 250 mg gélules
Mycophénolate mofétil

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

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

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

100 gélules
300 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

Les gélules de Myclausen doivent être manipulées avec précaution.
Ne pas ouvrir ou écraser les gélules et inspirer la poudre à l'intérieur des gélules ou la laisser entrer en contact avec votre peau.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température inférieure à 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON

UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

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

EU/1/10/647/003 (100 gélules)
EU/1/10/647/004 (300 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Myclausen 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]
SN: {numéro} [numéro de série]
NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

ÉTIQUETTE DU BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myclausen 250 mg gélules
Mycophénolate mofétil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Passauer Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Myclausen 500 mg, comprimés pelliculés mycophénolate mofétil

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Myclausen et dans quel cas est-il utilisé

Myclausen contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

Myclausen est utilisé pour prévenir le rejet par votre organisme d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

Myclausen est prescrit en même temps que d'autres médicaments qui ont une fonction similaire :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Myclausen

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez-vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais Myclausen

- si vous êtes allergique au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6) ;
- si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches,
- si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte,

- si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »),
- si vous allaitez.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Myclausen.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de débiter le traitement par Myclausen

- si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes
- si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexpliqués
- si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac
- si vous désirez tomber enceinte ou vous êtes enceinte pendant votre traitement ou le traitement de votre partenaire par Myclausen.
- si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de débiter le traitement par Myclausen.

Les effets du soleil

Myclausen réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Enfants

Ne pas donner ce médicament à des enfants de moins de 2 ans, car au vu des données limitées de sécurité et d'efficacité pour ce groupe d'âge, aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Autres médicaments et Myclausen

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En effet, Myclausen peut modifier les effets des autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier les effets de Myclausen.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer votre traitement par Myclausen si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous :

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité (médicaments donnés après une greffe d'organe)
- cholestyramine (utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol)
- rifampicine (antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose)
- antiacides ou inhibiteurs de pompes à protons (utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac)
- chélateurs du phosphate (utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang)
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- isavuconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- telmisartan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle).

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par Myclausen, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par Myclausen et pendant au moins 6

semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par Myclausen et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

Myclausen avec des aliments et des boissons

Prendre des aliments et des boissons n'a aucun effet sur votre traitement par Myclausen.

Grossesse, contraception et allaitement

Contraception chez la femme prenant Myclausen

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez toujours utiliser une méthode de contraception efficace avec Myclausen :

- Avant de commencer votre traitement par Myclausen
- Pendant la totalité de votre traitement par Myclausen
- Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par Myclausen.

Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant Myclausen

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par Myclausen.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre Myclausen jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débiter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas Myclausen si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de Myclausen peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Myclausen a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Myclausen contient du sodium

Ce produit contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Myclausen

Respectez toujours la posologie de ce médicament comme indiqué par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien de gélules de Myclausen doit-on prendre ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de vous prévenir du rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes :

- La première dose est administrée au cours des 3 jours suivant la greffe.
- La posologie journalière est de 4 comprimés, réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 2 g de substance active).
- Prenez 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir.

Enfants âgés de 2 à 18 ans :

- La posologie administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Votre médecin décidera de la posologie la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou m²). La posologie recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour.

Greffe de cœur

Adultes :

- La première prise est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La posologie journalière est de 6 comprimés réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 3 g de substance active).
- Prenez 3 comprimés le matin et 3 comprimés le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Myclausen chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de cœur.

Greffe de foie

Adultes :

- La première prise orale de Myclausen vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments.
- La posologie journalière est de 6 comprimés réparties en deux prises distinctes (ce qui équivaut à 3 g de principe actif).
- Prenez 3 comprimés le matin et 3 comprimés le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Myclausen chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de foie.

Comment prendre Myclausen

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Ne les cassez pas, ne les écrasez pas.

Si vous avez pris plus de Myclausen que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Myclausen que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, elle devra également consulter immédiatement un médecin ou aller directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Myclausen

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Myclausen

N'interrompez pas votre traitement par Myclausen à moins que le médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement, vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (telle qu'une anaphylaxie, un angioedème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou des signes d'infections.

Les enfants peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables que les adultes. Cela inclut des diarrhées, des infections, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang.

Défenses contre les infections

Myclausen réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par Myclausen ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que:

- acné, herpès labial, zona, augmentation de la croissance des cellules de la peau, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- sang dans les urines.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes
- inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- troubles gastro-intestinaux incluant des saignements
- des troubles du foie
- diarrhées, constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que:

- étourdissements, somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- anxiété ou dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, rythme cardiaque accéléré, dilatation des vaisseaux sanguins.

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, pouvant être dus à une dilatation des bronches ou à une fibrose pulmonaire. En cas d'apparition d'une toux persistante ou d'essoufflement, parlez-en à votre médecin.
- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, goutte, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Myclausen

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption qui est mentionnée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

Que contient Myclausen

La substance active est le mycophénolate mofétil.
Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

Les autres composants sont :

Cœur du comprimé :

Cellulose microcristalline, povidone (K-30), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

Enrobage des comprimés :

Polyvinyl alcool (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane (E 171), macrogol 3000, talc

Qu'est-ce que Myclausen et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés blancs, de forme ronde.

Myclausen 500 mg comprimés pelliculés est disponible en plaquettes thermoformées en PVC-aluminium contenant 10 comprimés. Chaque boîte contient 50 ou 150 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

Fabricant

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le (MM/AAAA)

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

Notice : information du patient

Myclausen 250 mg, gélules mycophénolate mofétil

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Myclausen et dans quel cas est-il utilisé

Myclausen contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

Myclausen est utilisé pour prévenir le rejet par votre organisme d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

Myclausen est prescrit en même temps que d'autres médicaments qui ont une fonction similaire :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Myclausen

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez-vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais Myclausen

- si vous êtes allergique au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6) ;
- si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches,
- si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte,

- si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »),
- si vous allaitez.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Myclausen.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de débiter le traitement par Myclausen

- si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes
- si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexpliqués
- si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac
- si vous désirez tomber enceinte ou vous êtes enceinte pendant votre traitement ou le traitement de votre partenaire par Myclausen.
- si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de débiter le traitement par Myclausen.

Les effets du soleil

Myclausen réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Enfants

Ne pas donner ce médicament à des enfants de moins de 2 ans, car au vu des données limitées de sécurité et d'efficacité pour ce groupe d'âge, aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Autres médicaments et Myclausen

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En effet, Myclausen peut modifier les effets des autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier les effets de Myclausen.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer votre traitement par Myclausen si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous :

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité (médicaments donnés après une greffe d'organe)
- cholestyramine (utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol)
- rifampicine (antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose)
- antiacides ou inhibiteurs de pompes à protons (utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac)
- chélateurs du phosphate (utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang)
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- isavuconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- telmisartan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle).

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par Myclausen, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par Myclausen et pendant au moins 6

semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par Myclausen et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

Myclausen avec des aliments et des boissons

Prendre des aliments et des boissons n'a aucun effet sur votre traitement par Myclausen.

Contraception chez la femme prenant Myclausen

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez toujours utiliser une méthode de contraception efficace avec Myclausen :

- Avant de commencer votre traitement par Myclausen
 - Pendant la totalité de votre traitement par Myclausen
 - Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par Myclausen.
- Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant Myclausen

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par Myclausen.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre Myclausen jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance

qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débuter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas Myclausen si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de Myclausen peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Myclausen a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Myclausen contient du sodium

Ce produit contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Myclausen

Respectez toujours la posologie de ce médicament comme indiqué par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien de gélules de Myclausen doit-on prendre ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de prévenir le rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes :

- La première dose est administrée au cours des 3 jours suivant la greffe.
- La posologie journalière est de 8 gélules, réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 2 g de substance active).
- Prenez 4 gélules le matin et 4 gélules le soir.

Enfants âgés de 2 à 18 ans :

- La posologie administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Votre médecin décidera de la posologie la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou m²). La posologie recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour.

Greffe de cœur

Adultes :

- La première prise est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La posologie journalière est de 12 gélules réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 3 g de substance active).
- Prenez 6 gélules le matin et 6 gélules le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Myclausen chez les enfants qui ont

bénéficié d'une greffe de cœur.

Grefte de foie

Adultes :

- La première prise orale de Myclausen vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments.
- La posologie journalière est de 12 gélules réparties en deux prises distinctes (ce qui équivaut à 3 g de principe actif).
- Prenez 6 gélules le matin et 6 gélules le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Myclausen chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de foie.

Comment prendre Myclausen

- Avalez les gélules entières avec un verre d'eau.
- Ne les cassez pas, ne les écrasez pas.
- Ne prenez pas une gélule ouverte ou fendue.

Evitez tout contact de la poudre provenant d'une gélule cassée avec vos yeux ou avec votre bouche.

- Si cela arrive, rincez abondamment à l'eau courante.

Evitez tout contact de la poudre provenant d'une gélule cassée avec votre peau.

- Si cela arrive, nettoyez soigneusement avec du savon et de l'eau.

Si vous avez pris plus de Myclausen que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Myclausen que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, elle devra également consulter immédiatement un médecin ou aller directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Myclausen

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Myclausen

N'interrompez pas votre traitement par Myclausen à moins que le médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement, vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (telle qu'une anaphylaxie, un angioedème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou des signes d'infections.

Les enfants peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables que les adultes. Cela inclut des diarrhées, des infections, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang.

Défenses contre les infections

Myclausen réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par Myclausen ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que:

- acné, herpès labial, zona, augmentation de la croissance des cellules de la peau, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- sang dans les urines.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes
- inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- troubles gastro-intestinaux incluant des saignements
- des troubles du foie
- diarrhées, constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que:

- étourdissements, somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- anxiété ou dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, rythme cardiaque accéléré, dilatation des vaisseaux sanguins.

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, pouvant être dus à une dilatation des bronches ou à une fibrose pulmonaire. En cas d'apparition d'une toux persistante ou d'essoufflement, parlez-en à votre médecin.

- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, goutte, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Myclausen

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption qui est mentionnée sur la boîte et la plaquette et après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver à une température inférieure à 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

Que contient Myclausen

La substance active est le mycophénolate mofétil. Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

Les autres composants sont :

Contenu des gélules:

Amidon pré-gélatinisé (maïs), croscarmellose sodique, povidone (K-30), stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules :

Gélatine, dioxyde de titane (E 171)

Qu'est-ce que Myclausen et contenu de l'emballage extérieur

Gélules blanches, de forme oblongue.

Myclausen 250 mg gélules est disponible en plaquettes thermoformées en PVC-aluminium contenant 10 gélules. Chaque boîte contient de 100 ou 300 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Allemagne

Fabricant

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-61941900

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le (MM/AAAA)

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le mycophénolate mofétil, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au regard des données disponibles dans la littérature concernant l'excrétion de l'acide mycophénolique dans le lait maternel, le PRAC considère que l'excrétion d'acide mycophénolique dans le lait maternel est possible. Le PRAC a conclu que l'information produit des spécialités contenant du mycophénolate mofétil, et de l'acide mycophénolique doit être modifiée en conséquence.

« Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de la recommandation. »

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du mycophénolate mofétil, et de l'acide mycophénolique demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.