

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mycophénolate mofétil Teva 250 mg gélules

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

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélules.

Le corps est caramel et opaque avec '250' imprimé en noir.  
La coiffe est bleue ciel et opaque avec 'M' imprimé en noir.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Mycophénolate mofétil Teva est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) ayant bénéficiés 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

Adultes

##### *Transplantation rénale*

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

##### *Transplantation cardiaque*

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

##### *Transplantation hépatique*

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

#### Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)

Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétil. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétil pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m<sup>2</sup> (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]).

La dose et la forme pharmaceutique doivent être individualisées sur la base de l'évaluation clinique. Si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et hépatiques, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]). La dose de maintenance recommandée pour les patients pédiatriques transplantés rénaux reste 600 mg/m<sup>2</sup> administrée deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]).

Le mycophénolate mofétil poudre pour suspension buvable (1 g/5 mL) doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m<sup>2</sup> en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie du mycophénolate mofétil en gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup> la posologie du mycophénolate mofétil en gélules ou comprimés est 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 du traitement peut s'avérer nécessaire ; cela devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

#### 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 m<sup>2</sup>), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g 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 après la transplantation, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez 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*

##### *Adultes*

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 n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose 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

Par voie orale.

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

Le mycophénolate mofétيل 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**

Mycophénolate mofétيل Teva ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétيل, à l'acide mycophénolique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à ce médicament ont été observées (voir rubrique 4.8).

Le traitement ne doit pas être administré 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, le traitement ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)

Le traitement ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).

Le traitement ne doit pas être administré chez les femmes allaitantes (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 Mycophénolate mofétيل Teva, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (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 le mycophénolate mofétيل, 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 leucoencéphalopathie 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 mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétيل, 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 mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل 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 mycophénolate mofétيل, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, la numération de la formule sanguine doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année. En cas de survenue d'une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le mycophénolate mofétيل.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme d'induction d'une érythroblastopénie par le mycophénolate mofétيل n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par mycophénolate mofétيل. Toute modification du traitement par mycophénolate mofétيل 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 mycophénolate mofétيل doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

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

#### Appareil digestif

Le mycophénolate mofétيل a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcères gastro-intestinaux, d'hémorragies et de perforation. Le traitement doit être administré avec prudence chez les patients présentant une affection sévère évolutive du tube digestif.

Le mycophénolate est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Il doit donc être évité chez les patients présentant un déficit héréditaire rare en hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) tel 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 le tacrolimus, le sirolimus ou le bélatacept, et inversement, cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

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

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

## Suivi thérapeutique pharmacologique

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).

## Populations particulières

### Population pédiatrique

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques.
- Des affections hématologiques et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques. Cela concerne les enfants de moins de 6 ans en comparaison avec des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux.

Une numération sanguine doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, puis deux fois par mois durant le second et le troisième mois de traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement. En cas de développement d'une neutropénie, il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétيل.

- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Le traitement doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'une maladie grave et active du système digestif.

### Patients âgés

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 cytomégavirus 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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétيل. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 par mycophénolate mofétيل, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement, 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 mofétيل. 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 mofétيل.

#### Excipient

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

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

#### Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (glucuronide de l'acide mycophénolique) ont été minimales (MPGA augmenté de 8 %) et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Etant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétيل et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, soient en compétition au niveau de la sécrétion

tubulaire entraînant une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

#### Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition au 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 mofétيل. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétيل prenant des IPP par rapport aux patients traités par mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité du mycophénolate mofétيل pourrait être diminuée.

##### *Cholestyramine*

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétيل à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g (trois fois par jour) de cholestyramine 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 du mycophénolate mofétيل pourrait être diminuée.

##### *Ciclosporine A*

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétيل n'a été observée. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 mofétيل et la CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétيل et de sirolimus ou de bélatacept (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 du 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 suivants 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 du mycophénolate mofétيل 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 méttronidazole*

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétيل 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 mofétيل.

#### *Triméthoprime/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 le mycophénolate mofétيل.

#### *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 mofétيل 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 péroxysones), 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 mofétيل 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 par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétيل oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétيل (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 l'élimination 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 l'adaptation des doses de mycophénolate mofétيل n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétيل 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 mofétيل (voir également rubrique 5.2).

#### Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA ( $ASC_{0-12h}$ ) de 18 % à 70 %. Il est en conséquence recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de mycophénolate mofétيل 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<sub>0-12h</sub> du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c'est à dire rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le mycophénolate mofétيل 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 du mycophénolate mofétيل avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

## Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant du mycophénolate mofétيل et du tacrolimus, l'ASC et la  $C_{max}$  du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétيل, 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 réitérées de mycophénolate mofétيل (à la dose de 1,5 g deux fois par jour, matin et soir) chez les patients transplantés hépatiques recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé être affectée par le mycophénolate mofétيل (voir 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 mofétيل 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 mofétيل. 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 ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

### Grossesse

Le mycophénolate mofétيل 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 débuter le traitement, les femmes en âge de procréer doivent effectuer deux tests de grossesse sanguin ou urinaire 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 dans les 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 la disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débuter 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 mofétيل, 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 mofétيل ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétيل 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 mofétيل).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate 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 :

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

Les 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. Le traitement est contre-indiqué chez la femme qui allait du fait d'éventuelles réactions 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 mofétيل.

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 de peu les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme, 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 mofétيل. 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 mofétيل 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 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle obtenue 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 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.

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

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

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétيل 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 à travers les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

**Tableau 1 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétil chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation**

Effet indésirable	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Fréquence	Fréquence
<b>Infections et infestations</b>			
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
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>			
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
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
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
<b>Affections psychiatriques</b>			
Etat 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
<b>Affections du système nerveux</b>			
Vertiges	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertonie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

<b>Effet indésirable</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Transplantés rénaux</b>	<b>Transplantés hépatiques</b>	<b>Transplantés cardiaques</b>
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
<b>Affections cardiaques</b>			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Affections vasculaires</b>			
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
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Bronchectasie	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
Epanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
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
Oesophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Eruption	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
Ileus	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
<b>Affections du système immunitaire</b>			
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent

<b>Effet indésirable</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Transplantés rénaux</b>	<b>Transplantés hépatiques</b>	<b>Transplantés cardiaques</b>
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
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oedème	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 mofétيل, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Comparée aux résultats à un an, l'incidence de tumeur maligne n'a pas été modifiée dans les données de sécurité 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 du mycophénolate mofétيل (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus

communes ont été les candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et 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 mofétيل.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Les cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie et pancytopenie, sont des risques connus associés au mycophénolate mofétيل 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 mofétيل est donc recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas d'anémie aplasique et d'insuffisance médullaire ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل ; certains cas ont été mortels.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, incluant l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par mycophénolate mofétиль. 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 mycophénolate mofétиль.

#### *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 mofétиль. 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 mofétиль a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

#### *Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angioédème 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 mofétиль, 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 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 mycophénolate mofétиль 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 mofétиль 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 mofétيل 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*

Le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétيل par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allogreffe d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> de mycophénolate mofétيل par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétيل deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> deux fois par jour])**

Effet indésirable (MedDRA) Classe de systèmes d'organes	< 6 ans (n=33)	6-11 ans (n=34)	12-18 ans (n=33)
<b>Infections et infestations</b>	Très fréquent (48,5 %)	Très fréquent (44,1 %)	Très fréquent (51,5 %)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Leucopénie	Très fréquent (30,3 %)	Très fréquent (29,4 %)	Très fréquent (12,1 %)
Anémie	Très fréquent (51,5 %)	Très fréquent (32,4 %)	Très fréquent (27,3 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Diarrhées	Très fréquent (87,9 %)	Très fréquent (67,6 %)	Très fréquent (30,3 %)
Vomissements	Très fréquent (69,7 %)	Très fréquent (44,1 %)	Très fréquent (36,4 %)

Sur la base de données limitées de sous-ensembles (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéo-muqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéo-muqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4) :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques,
- Des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux,
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'évènements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisation concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

En cas d'effets indésirables, une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peuvent être considérées si cela est jugé cliniquement nécessaire.

#### *Patients âgés*

Les patients âgés ( $\geq 65$  ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par 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 cytomégavirus) 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 déclarent 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'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans la grande majorité des cas, soit aucun effet indésirable n'a été rapporté, soit ils reflétaient le profil de sécurité connu du produit et ont eu une issue favorable.

Cependant, des effets indésirables graves isolés, incluant un cas d'issue fatale, ont été observés depuis la commercialisation.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétil doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPGA. Les agents chélatants des acides biliaires, 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 pharmacothérapeutique : immunosuppresseur sélectif, Code ATC : L04AA06

#### Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétيل est l'ester 2-morpholinoéthylique de l'acide mycophénolique (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 mofétيل est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétيل, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétيل après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94% de celle du mycophénolate mofétيل administré par voie intraveineuse.

L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétيل administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C<sub>max</sub> du MPA a été réduite de 40% en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétيل n'est pas mesurable dans le plasma.

#### Distribution

Du fait de la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, on observe en général 6-12 heures après l'administration des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA régresse de 40% environ lorsque le mycophénolate mofétيل 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 entérohépatique. 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<sub>max</sub> 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*, le MPAG est reconvertis en MPA libre via la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétيل (diarrhées, 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'ASC du MPA (voir rubrique 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 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 17 h 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 au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (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 une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) était de 28 à 75% supérieure aux ASC moyennes enregistrées chez des sujets sains ou des 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 de 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'un léger trouble de la fonction rénale 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 ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, l'ASC<sub>0-12 h</sub> moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC<sub>0-12 h</sub> 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 ayant

présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie du mycophénolate mofétيل.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez des volontaires présentant une 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 ces processus sont probablement fonction du type de l'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

#### *Population pédiatrique*

Chez 33 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, il a été établi que la dose susceptible de fournir une  $ASC_{0-12h}$  du MPA la plus proche de l'exposition cible de  $27,2 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  était de  $600 \text{ mg/m}^2$  et que les doses calculées sur la base de la surface corporelle estimée réduisaient la variabilité interindividuelle (coefficient de variation (CV)) d'environ 10 %. Par conséquent, la posologie basée sur la surface corporelle est préférable à celle basée sur le poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de  $600 \text{ mg/m}^2$  à  $1 \text{ g/m}^2$  de mycophénolate mofétيل 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 mofétيل à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post-transplantation comme indiqué dans le Tableau 3 ci-dessous. Quel que soit le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétيل par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de  $58 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  dans la période stable post-transplantation a été estimée. L' $ASC_{0-12h}$  moyenne  $\pm$  écart type (ajustée à la dose de  $600 \text{ mg/m}^2$ ) était  $47,0 \pm 21,8 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$ , la  $C_{\max}$  ajustée était  $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/L}$ , avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l' $ASC_{0-12h}$  cible de  $58 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806  $\text{mg/m}^2$  deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à  $600 \text{ mg/m}^2$ ) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

Chez des patients adultes transplantés auxquels on a administré la même dose de mycophénolate mofétيل, l'exposition au MPA était similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés cardiaques. En accord avec la similarité établie pour l'exposition au MPA entre les patients pédiatriques transplantés rénaux et les patients adultes transplantés rénaux, à leurs doses respectivement approuvées, les données existantes permettent de conclure que l'exposition au MPA à la dose recommandée est similaire chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et chez les patients adultes transplantés cardiaques.

**Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques moyens calculés du MPA en fonction de l'âge et de la durée post-transplantation (rénale)**

Groupe d'âge (n)	Cmax ajustée mg/L <sup>A</sup> moyenne ± écart type	ASC <sub>0-12</sub> ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) <sup>A</sup>
<b>Jour 7</b>		
<6 ans (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
De 6 ans à <12 ans (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12 à 18 ans (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) <sup>D</sup>
Valeur p <sup>B</sup>	-	-
<2 ans <sup>C</sup> (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ans (141)		27,2±11,6
<b>Mois 3</b>		
<6 ans (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
De 6 ans à <12 ans (14) <sup>E</sup>	27,8±14,3	61,9±19,6
12 à 18 ans (17)	17,9±9,57	53,6±20,2F
Valeur p <sup>B</sup>	-	-
<2 ans <sup>C</sup> (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ans (104)		50,3±23,1
<b>Mois 9</b>		
<6 ans (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
De 6 ans à <12 ans (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12 à 18 ans (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valeur p <sup>B</sup>	0,004	-
<2 ans <sup>C</sup> (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ans (70)		53,5±18,3

ASC<sub>0-12h</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre le temps 0 h et le temps 12 h ; IC=intervalle de confiance ; C<sub>max</sub>=concentration maximum ; MPA=acide mycophénolique; n=nombre de patients.

<sup>A</sup> Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-12h</sub> sont ajustées à une dose de 600 mg/m<sup>2</sup> (intervalles de confiance à 95 % (ICs) pour l'ASC<sub>0-12h</sub> à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC<sub>0-12h</sub> est ajustée à la dose de 1 g.

<sup>B</sup> La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)

<sup>C</sup> Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.

<sup>F</sup> n=16.

### Sujets âgés

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

### Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétil administré 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 préclinique

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'était pas tumorigène. La dose la plus

forte testée dans les études de cancérogénicité chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C<sub>max</sub>) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose 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 mofétيل 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 dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la 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 (anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou reins ectopiques, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité chez la mère. L'exposition systémique observée à cette dose est environ inférieure ou égale à 0,5 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux traités en clinique 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).

Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétيل chez le rat, la souris, le chien et le singe, les systèmes hématopoïétique et lymphoïde ont été les principaux organes atteints. Ces effets sont apparus pour des niveaux d'exposition systémique identiques ou inférieurs à ceux obtenus en exposition clinique chez les transplantés rénaux après administration à la dose recommandée de 2 g/jour. Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez le chien pour des niveaux d'expositions systémique identiques ou inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et gastro-intestinaux correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (niveau d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à l'exposition clinique). Ce profil de toxicité non-clinique du mycophénolate mofétيل chez l'animal semble correspondre aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

#### Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Gélules

Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Povidone K30  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

*Coiffe*  
Carmin indigo (E132)  
Dioxyde de titane (E171)  
*Gélatine*  
*Corps*  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine  
Encre noire comportant : vernis, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde de potassium.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Boîtes de 100 ou 300 ou 100 x 1 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/PVDC/Aluminium.

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/07/439/001 (100 gélules)  
EU/1/07/439/002 (300 gélules)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 gélules)

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

Date de première autorisation : 21 février 2008  
Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2012

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

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

## **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Mycophénolate mofétil Teva 500 mg comprimés pelliculés

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

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé violet pâle de forme ovale, portant la gravure en creux "M500" sur une face et lisse sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Mycophénolate mofétil Teva est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) 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

Adultes

##### *Transplantation rénale*

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

##### *Transplantation cardiaque*

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

##### *Transplantation hépatique*

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

Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)

Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétil. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétil pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m<sup>2</sup> (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]).

La dose et la forme pharmaceutique doivent être individualisées sur la base de l'évaluation clinique. Si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et hépatiques, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]). La dose de maintenance recommandée pour les patients pédiatriques transplantés rénaux reste 600 mg/m<sup>2</sup> administrée deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension buvable [1 g/5 mL]).

Le mycophénolate mofétil poudre pour suspension buvable (1 g/5 mL) doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m<sup>2</sup> en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie du mycophénolate mofétil en gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie du mycophénolate mofétil en gélules ou comprimés est 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 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.

#### 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 m<sup>2</sup>), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g 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 après la transplantation, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez 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*

##### *Adultes*

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 posologie ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose 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

Par voie orale

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

Le mycophénolate mofétيل ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas ouvrir ni écraser les comprimés afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre avec la peau ou 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**

Mycophénolate mofétيل Teva ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétيل, à l'acide mycophénolique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à ce médicament ont été observées (voir rubrique 4.8).

Le traitement ne doit pas être administré 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, le traitement ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)

Le traitement ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).

Le traitement ne doit pas être administré chez les femmes allaitantes (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 Mycophénolate mofétيل Teva, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (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 le mycophénolate mofétيل, 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 leucoencéphalopathie 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 mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétيل, 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 mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétиль 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 mycophénolate mofétиль, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétиль, la numération de la formule sanguine doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année. En cas de survenue d'une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le mycophénolate mofétиль.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétиль en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme d'induction d'une érythroblastopénie par le mycophénolate mofétиль n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par mycophénolate mofétиль. Toute modification du traitement par mycophénolate mofétиль 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 mycophénolate mofétиль doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

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

#### Appareil digestif

Le mycophénolate mofétиль a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcères gastro-intestinaux, d'hémorragies et de perforation. Le traitement doit être administré avec prudence chez les patients présentant une affection sévère évolutive du tube digestif.

Le mycophénolate est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Il doit donc être évité chez les patients présentant un déficit héréditaire rare en hypoxanthine guanine

phosphoribosyl transférase (HGPRT) tel 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 le tacrolimus, le sirolimus ou le bélatacept, et inversement, cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

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

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

### Suivi thérapeutique pharmacologique

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).

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques.
- Des affections hématologiques et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques. Cela concerne les enfants de moins de 6 ans en comparaison avec des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux.

Une numération sanguine doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, puis deux fois par mois durant le second et le troisième mois de traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement. En cas de développement d'une neutropénie, il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétيل.

- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Le traitement doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'une maladie grave et active du système digestif.

#### *Patients âgés*

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 cytomégavirus 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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétيل. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 par mycophénolate mofétيل, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement, 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 fourniant 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 mofétيل. 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 mofétيل.

#### Excipient

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

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

#### Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (glucuronide de l'acide mycophénolique) ont été minimales (MPAG augmenté de 8%) et n'ont pas été considérées comme

cliniquement significatives. Etant 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, soient en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire entraînant une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

#### Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition au 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 le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité du mycophénolate mofétil 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 (trois fois par jour) de cholestyramine 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 du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

##### *Ciclosporine A*

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30% de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 la CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil et de sirolimus ou de bélatacept (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  $\beta$ -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 du 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 suivants 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 du mycophénolate mofétil 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 méttronidazole*

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

#### *Triméthoprime/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 le mycophénolate mofétيل.

#### *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 mofétيل 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 péroxyosomes), 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 mofétيل 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 par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétيل oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétيل (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 l'élimination 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 l'adaptation des doses de mycophénolate mofétيل n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétيل 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 mofétيل (voir également rubrique 5.2).

#### Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA ( $ASC_{0-12h}$ ) de 18% à 70%. Il est en conséquence recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de mycophénolate mofétيل 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' $ASC_{0-12h}$  du MPA de 30% et 25% respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c'est à dire rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le mycophénolate mofétيل 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 du mycophénolate mofétيل avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

#### Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant du mycophénolate mofétيل et du tacrolimus, l'ASC et la  $C_{max}$  du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétيل, 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 réitérées de mycophénolate mofétيل (à la dose de 1,5 g deux fois par jour, matin et soir) chez les patients transplantés hépatiques recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé être affectée par le mycophénolate mofétيل (voir 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 mofétيل 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 mofétيل. 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 ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

#### Grossesse

Le mycophénolate mofétيل 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 débuter le traitement, les femmes en âge de procréer doivent effectuer deux tests de grossesse sanguin ou urinaire 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 dans les 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 la disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débuter 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 mofétيل, 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 mofétيل ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétيل 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 mofétيل).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate 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-oesophagiennes (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 :

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

Les 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. Le traitement est contre-indiqué chez la femme qui allaité du fait d'éventuelles réactions 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 mofétيل.

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 de peu les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme, 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 mofétيل. 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 mofétيل 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 à 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 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 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.

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

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

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétيل 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 à travers les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

**Tableau 1 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation**

Effet indésirable	Transplantés rénaux	Transplantés hépatiques	Transplantés cardiaques
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Fréquence	Fréquence
<b>Infections et infestations</b>			
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
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>			
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
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
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
<b>Affections psychiatriques</b>			
Etat 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

<b>Effet indésirable</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Transplantés rénaux</b>	<b>Transplantés hépatiques</b>	<b>Transplantés cardiaques</b>
Trouble de la pensée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>			
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
<b>Affections cardiaques</b>			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Affections vasculaires</b>			
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
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Bronchectasie	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
Epanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
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
Oesophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Eruption	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
Ileus	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
<b>Affections du système immunitaire</b>			
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare

<b>Effet indésirable</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Transplantés rénaux</b>	<b>Transplantés hépatiques</b>	<b>Transplantés cardiaques</b>
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate deshydrogénase 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
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oedème	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 mofétيل, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Comparée aux résultats à un an, l'incidence de tumeur maligne n'a pas été modifiée dans les données de sécurité 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 du mycophénolate mofétيل (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et 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 mofétيل.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Les cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie et pancytopénie, sont des risques connus associés au mycophénolate mofétيل 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 mofétيل est donc recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas d'anémie aplasique et d'insuffisance médullaire ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل ; certains cas ont été mortels.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, incluant l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par mycophénolate mofétيل. 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 mycophénolate mofétيل.

#### *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 mofétيل. 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 mofétيل a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

#### *Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angioédème 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 mofétيل, 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 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 mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 mofétيل 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*

Le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétيل par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allogreffes d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> de mycophénolate mofétيل par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétيل deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 2 ci-dessous :

**Tableau 2 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à 1 g/m<sup>2</sup> deux fois par jour])**

Effet indésirable (MedDRA)	<6 ans (n=33)	6-11 ans (n=34)	12-18 ans (n=33)
<b>Classe de systèmes d'organes</b>			
<b>Infections et infestations</b>	Très fréquent (48,5 %)	Très fréquent (44,1 %)	Très fréquent (51,5 %)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Leucopénie	Très fréquent (30,3 %)	Très fréquent (29,4 %)	Très fréquent (12,1 %)
Anémie	Très fréquent (51,5 %)	Très fréquent (32,4 %)	Très fréquent (27,3 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Diarrhées	Très fréquent (87,9 %)	Très fréquent (67,6 %)	Très fréquent (30,3 %)
Vomissements	Très fréquent (69,7 %)	Très fréquent (44,1 %)	Très fréquent (36,4 %)

Sur la base de données limitées de sous-ensembles (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéo-muqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte

pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéo-muqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4) :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques
- Des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'évènements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisation concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

En cas d'effets indésirables, une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peuvent être considérées si cela est jugé cliniquement nécessaire.

#### *Patients âgés*

Les patients âgés ( $\geq 65$  ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par 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 cytomégavirus) 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 déclarent 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'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans la grande majorité des cas, soit aucun effet indésirable n'a été rapporté, soit ils reflétaient le profil de sécurité connu du produit et ont eu une issue favorable. Cependant, des effets indésirables graves isolés, incluant un cas d'issue fatale, ont été observés depuis la commercialisation.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétil doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPGA. Les agents chélatants des acides biliaires, 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 pharmacothérapeutique : immunosuppresseur sélectif, Code ATC : L04AA06

#### Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétيل est l'ester 2-morpholinoéthylique de l'acide mycophénolique (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 mofétيل est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétيل, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétيل après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94% de celle du mycophénolate mofétيل administré par voie intraveineuse.

L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétيل administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C<sub>max</sub> du MPA a été réduite de 40% en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétيل n'est pas mesurable dans le plasma.

#### Distribution

Du fait de la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, on observe en général 6-12 heures après l'administration des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA régresse de 40% environ lorsque le mycophénolate mofétيل 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 entérohépatique. Aux concentrations cliniquement efficaces, l'acide mycophénolique 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<sub>max</sub> 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*, le MPAG est reconvertis en MPA libre via la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétيل (diarrhées, 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'ASC du MPA (voir rubrique 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 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 17 h 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 au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (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 une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) était de 28 à 75% supérieure aux ASC moyennes enregistrées chez des sujets sains ou des 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 de 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'un léger trouble de la fonction rénale 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 ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, l'ASC<sub>0-12 h</sub> moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC<sub>0-12 h</sub> 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 ayant

présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie du mycophénolate mofétيل.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez des volontaires présentant une 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 ces processus sont probablement fonction du type de l'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

#### *Population pédiatrique*

Chez 33 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, il a été établi que la dose susceptible de fournir une  $ASC_{0-12h}$  du MPA la plus proche de l'exposition cible de  $27,2 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  était de  $600 \text{ mg/m}^2$  et que les doses calculées sur la base de la surface corporelle estimée réduisaient la variabilité interindividuelle (coefficients de variation, (CV)) d'environ 10 %. Par conséquent, la posologie basée sur la surface corporelle est préférable à celle basée sur le poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de  $600 \text{ mg/m}^2$  à  $1 \text{ g/m}^2$  de mycophénolate mofétيل par voie orale 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 mofétيل à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation comme indiqué dans le Tableau 3 ci-dessous. Quel que soit le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétيل par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de  $58 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  dans la période stable post-transplantation a été estimée. L' $ASC_{0-12h}$  moyenne  $\pm$  écart type (ajustée à la dose de  $600 \text{ mg/m}^2$ ) était  $47,0 \pm 21,8 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$ , la  $C_{\max}$  ajustée était  $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/L}$ , avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l' $ASC_{0-12h}$  cible de  $58 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806  $\text{mg/m}^2$  deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à  $600 \text{ mg/m}^2$ ) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

Chez des patients adultes transplantés auxquels on a administré la même dose de mycophénolate mofétيل, l'exposition au MPA était similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés cardiaques. En accord avec la similarité établie pour l'exposition au MPA entre les patients pédiatriques transplantés rénaux et les patients adultes transplantés rénaux, à leurs doses respectivement approuvées, les données existantes permettent de conclure que l'exposition au MPA à la dose recommandée est similaire chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et chez les patients adultes transplantés cardiaques.

**Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques moyens calculés du MPA en fonction de l'âge et de la durée post-transplantation (rénale)**

Groupe d'âge (n)	Cmax ajustée mg/L <sup>A</sup> moyenne ± écart type	ASC <sub>0-12</sub> ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) <sup>A</sup>
<b>Jour 7</b>		
<6 ans (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
De 6 ans à <12 ans (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12 à 18 ans (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) <sup>D</sup>
Valeur p <sup>B</sup>	-	-
<2 ans <sup>C</sup> (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ans (141)		27,2±11,6
<b>Mois 3</b>		
<6 ans (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
De 6 ans à <12 ans (14) <sup>E</sup>	27,8±14,3	61,9±19,6
12 à 18 ans (17)	17,9±9,57	53,6±20,2F
Valeur p <sup>B</sup>	-	-
<2 ans <sup>C</sup> (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ans (104)		50,3±23,1
<b>Mois 9</b>		
<6 ans (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
De 6 ans à <12 ans (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12 à 18 ans (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valeur p <sup>B</sup>	0,004	-
<2 ans <sup>C</sup> (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ans (70)		53,5±18,3

ASC<sub>0-12h</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre le temps 0 h et le temps 12 h ;

IC=intervalle de confiance ; C<sub>max</sub>=concentration maximum ; MPA=acide mycophénolique ; n=nombre de patients.

<sup>A</sup> Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-12h</sub> sont ajustées à une dose de 600 mg/m<sup>2</sup> (intervalles de confiance à 95 % (ICs) pour l'ASC<sub>0-12h</sub> à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC<sub>0-12h</sub> est ajustée à la dose de 1 g.

<sup>B</sup> La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)

<sup>C</sup> Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.

<sup>F</sup> n=16.

### Sujets âgés

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

### Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétil administré 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 préclinique

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétيل n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C<sub>max</sub>) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques à la dose 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 mofétيل 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 dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Au cours d'études de tératogenèse 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 (anophthalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou reins ectopiques, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité chez la mère. L'exposition systémique observée à cette dose est environ inférieure ou égale à 0,5 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux traités en clinique 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).

Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétيل chez le rat, la souris, le chien et le singe, les systèmes hématopoïétique et lymphoïde ont été les principaux organes atteints. Ces effets sont apparus pour des niveaux d'exposition systémique identiques ou inférieurs à ceux obtenus en exposition clinique chez les transplantés rénaux après administration de 2 g/jour. Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez le chien pour des niveaux d'expositions systémique identiques ou inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et gastro-intestinaux correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (niveau d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à l'exposition clinique). Ce profil de toxicité non-clinique du mycophénolate mofétيل chez l'animal semble correspondre aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

#### Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Cellulose microcristalline  
Povidone K30  
Stéarate de magnésium  
Croscarmellose sodique

#### *Pelliculage du comprimé*

Hypromellose (HMPG 2910)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (PEG 400)  
Talc  
Laque carmin indigo (E132)

Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Boîtes de 50 ou 150 ou 50 x 1 comprimés en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/07/439/003 (50 comprimés)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimés)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimés)

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

Date de première autorisation : 21 février 2008.

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2012

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

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Hongrie

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

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

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans 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 des risques (PGR)**

Sans objet.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

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 éducatif 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 éducatif vise à s'assurer que les professionnels de santé et les patients soient informés de la tératogénicité et de la mutagénicité, de la nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant de commencer le traitement par Mycophénolate mofétil Teva, 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 Mycophénolate mofétil Teva.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État Membre dans lequel Mycophénolate mofétيل Teva est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de délivrer Mycophénolate mofétيل Teva et tous les patients traités par Mycophénolate mofétيل Teva, 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. Les domaines suivants doivent être couverts dans ces guides :

Le matériel éducationnel contiendra les éléments clés suivants :

- Une introduction dans chaque guide informera le lecteur que l'objectif de ces derniers est d'indiquer qu'une exposition du fœtus doit être évitée ainsi que les mesures mises en place afin de minimiser les risques de malformations congénitales et de fausses couches associés au mycophénolate mofétيل. Bien que ce guide soit très important, il n'est pas exhaustif en terme d'informations sur le mycophénolate mofétيل nécessitant en parallèle 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 mofétيل chez l'Homme. Dans cette section, figureront des informations générales importantes concernant la tératogénicité et la mutagénicité du mycophénolate mofétيل. 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 doivent 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 mofétيل 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 : Les exigences en matière de contraception pour les patients en âge de procréer, avant, pendant et après le traitement par le mycophénolate mofétيل. Les exigences en matière de contraception chez les hommes sexuellement actifs (y compris les hommes vasectomisés) et chez les femmes en âge de procréer seront expliquées.

La nécessité d'une contraception avant, pendant et après l'arrêt du traitement par le mycophénolate mofétيل, avec un focus clair sur la durée de poursuite de la contraception après l'arrêt du traitement sera clairement indiquée.

De plus, le texte relatif aux femmes expliquera les exigences en matière de tests de grossesse avant et pendant le traitement par le mycophénolate mofétيل, 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 le fait que 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 mofétيل :

Les patientes seront informées qu'elles ne doivent pas arrêter le traitement par le mycophénolate mofétيل 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, en accord avec l'Autorité nationale compétente, 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**

Mycophénolate mofétil Teva 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  
100 x 1 gélules

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

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**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**

Mycophénolate mofétil Teva gélules doit être manipulé avec précaution.  
Ne pas ouvrir ou ne pas écraser les gélules, ne pas respirer la poudre contenue dans la gélule, éviter tout contact de votre peau avec la poudre.

**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 déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/07/439/001 (100 gélules)  
EU/1/07/439/002 (300 gélules)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 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**

mycophénolate mofétيل Teva 250 mg gélules

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

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

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**  
**Etiquette du blister**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mycophénolate mofétيل Teva 250 mg gélules  
mycophénolate mofétيل

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**  
**Emballage extérieur**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mycophénolate mofétil Teva 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  
150 comprimés  
50 x 1 comprimés

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

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**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**

Mycophénolate mofétil Teva comprimés pelliculés doit être manipulé avec précaution.  
Ne pas écraser les comprimés.

**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 produit 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/07/439/003 (50 comprimés)  
EU/1/07/439/004 (150 comprimés)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 comprimés)

**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**

mycophénolate mofétil Teva 500 mg comprimés pelliculés

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

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

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**  
**Etiquette du blister**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mycophénolate mofétيل Teva 500 mg comprimés pelliculés  
mycophénolate mofétيل

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **Mycophénolate mofétيل Teva 250 mg gélules**

mycophénolate mofétيل

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

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

#### **1. Qu'est-ce que Mycophénolate mofétيل Teva et dans quel cas est-il utilisé ?**

Mycophénolate mofétيل Teva appartient à la classe des médicaments immunosuppresseurs.

La substance active de ce médicament est appelée mycophénolate mofétيل.

Mycophénolate mofétيل Teva est utilisé pour prévenir le rejet par l'organisme des adultes et des enfants, du rein, du cœur ou du foie qui leur a été greffé. Mycophénolate mofétيل Teva est prescrit en même temps que d'autres médicaments comme la ciclosporine et les corticoïdes.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mycophénolate mofétيل Teva ?**

##### **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 « Contraception, grossesse et allaitement ».

##### **Ne prenez jamais Mycophénolate mofétيل Teva**

- si vous êtes allergique au mycophénolate mofétيل, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans 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 « Contraception, grossesse et allaitement »).
- si vous allaitez.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Mycophénolate mofétيل Teva.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous immédiatement à votre médecin avant de débuter le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva :

- 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 constatez une infection (fièvre, mal de gorge), des ecchymoses (« bleus ») inexplicées et/ou des saignements.
- si vous avez ou avez eu tout type de problème digestif comme par exemple un ulcère à l'estomac.
- si vous désirez être enceinte ou si vous devenez enceinte pendant votre traitement ou le traitement de votre partenaire par Mycophénolate mofétيل Teva.
- si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller.

Mycophénolate mofétيل Teva réduit vos défenses immunitaires. De ce fait, il existe un risque élevé de cancer de la peau. Vous devez donc limiter vos expositions au soleil et aux rayonnements ultraviolets (UV) en portant des vêtements qui vous protègeront et en utilisant une crème solaire à indice de protection élevé.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva 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 Mycophénolate mofétيل Teva et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

### **Enfants et adolescents**

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin.

En cas de doute sur le traitement de votre enfant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

### **Autres médicaments et Mycophénolate mofétيل Teva**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous répondez oui à l'une de ces questions, parlez-en à votre médecin avant de débuter le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva :

- Prenez-vous un médicament contenant :
  - de l'azathioprine ou un autre agent immunosuppresseur (qui sont parfois donnés aux patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe),
  - de la cholestyramine (utilisée pour traiter des patients ayant un taux élevé de cholestérol dans le sang),
  - de la rifampicine (antibiotique),
  - des antiacides ou inhibiteurs de pompe à protons (utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac),

- des chélateurs du phosphate (utilisés chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique pour diminuer l'absorption du phosphate),
- des antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes),
- de l'isavuconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques),
- du telmisartan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- ou tout autre médicament (y compris ceux en vente libre) sans en avoir informé votre médecin ?
- Avez-vous besoin d'être vacciné (vaccin vivant) ? Votre médecin devra vous indiquer ce qu'il convient de faire dans votre situation.

## **Contraception, grossesse et allaitement**

### **Contraception chez la femme prenant Mycophénolate mofétيل Teva**

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec Mycophénolate mofétيل Teva :

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

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, une grossesse est encore possible).
- 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 prématuée qui a été confirmé 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 enfant ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

### **Contraception chez l'homme prenant Mycophénolate mofétيل Teva**

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 Mycophénolate mofétيل Teva.

Si vous planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre Mycophénolate mofétيل Teva 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 Mycophénolate mofétيل Teva si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de Mycophénolate mofétيل Teva peuvent passer dans le lait maternel.

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

Mycophénolate mofétيل Teva a une influence modérée sur la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

#### **Mycophénolate mofétيل Teva contient du sodium**

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

### **3. Comment prendre Mycophénolate mofétيل Teva ?**

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

Votre traitement est initié et surveillé par un médecin spécialiste des greffes d'organes.

La dose habituelle de Mycophénolate mofétيل Teva est la suivante :

#### **Transplantation rénale**

##### Adultes

La première dose est administrée au cours des 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée est de 8 gélules (2 g de substance active) par jour, prise en deux fois, autrement dit 4 gélules le matin, et 4 gélules le soir.

##### Enfants

Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation

recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose recommandée de maintenance reste 600 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g). La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin.

### **Transplantation cardiaque**

#### Adultes

La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe. La dose recommandée est de 12 gélules (3 g de substance active) par jour, prise en deux fois, autrement dit 6 gélules le matin, et 6 gélules le soir.

#### Enfants

Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

### **Transplantation hépatique**

#### Adultes

La première dose orale de Mycophénolate mofétيل Teva vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments. La dose quotidienne recommandée est de 12 gélules (3 g de principe actif), prise en deux fois, autrement dit 6 gélules le matin, et 6 gélules le soir.

#### Enfants

Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

### **Mode et voie d'administration**

Avalez les gélules entières avec un verre d'eau. Vous pouvez les prendre au cours ou en dehors des repas. Ne les cassez pas, ne les écrasez pas, et ne prenez pas une gélule ouverte ou fendue. Evitez tout contact avec la poudre provenant de gélules endommagées.

Si une gélule se brise accidentellement, lavez au savon et à l'eau la zone de peau entrée en contact avec la poudre. Si de la poudre provenant d'une gélule brisée pénètre dans vos yeux ou dans votre bouche, rincez soigneusement et abondamment à l'eau courante.

Le traitement sera poursuivi tant qu'une immunosuppression sera nécessaire pour prévenir le rejet de l'organe qui vous a été greffé.

### **Si vous avez pris plus de Mycophénolate mofétيل Teva que vous n'auriez dû**

Il est important de ne pas prendre de dose supérieure à celle qui vous a été prescrite par votre médecin.

Si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû, ou si vous pensez qu'un enfant a avalé accidentellement votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

#### **Si vous oubliez de prendre Mycophénolate mofétيل Teva**

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez et par la suite continuez à le prendre comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Mycophénolate mofétيل Teva**

N'interrompez pas votre traitement par Mycophénolate mofétيل Teva si vous vous sentez mieux.

Respectez la durée du traitement indiquée par votre médecin.

L'arrêt de votre traitement par Mycophénolate mofétيل Teva peut augmenter le risque de rejet de votre greffon. N'interrompez pas votre médicament à moins que le médecin ne vous l'ait demandé.

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 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants car vous pourriez avoir besoin de recevoir un traitement médical en urgence :**

- signe d'infection de type fièvre ou maux de gorge
- ecchymoses ou saignements inexplicables
- éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec difficultés à respirer – il pourrait s'agir d'une réaction allergique grave au médicament (de type anaphylaxie, œdème de Quincke).
- selles noires ou sanguinolentes ou vomissement de sang ou de particules sombres ressemblant à des grains de café – il pourrait s'agir des signes d'un saignement dans votre estomac ou vos intestins.

La fréquence de certains effets indésirables dépend de l'organe transplanté, c.-à-d. que certains effets indésirables peuvent survenir plus ou moins souvent selon si le médicament est pris pour prévenir le rejet d'une transplantation du cœur ou d'un rein. Pour que la liste ci-dessous soit claire, chaque effet indésirable est indiqué selon sa fréquence la plus élevée.

##### **Autres effets indésirables**

###### *Très fréquents (susceptibles d'affecter plus de 1 patient sur 10)*

- infections bactériennes, virales et/ou fongiques ;
- grave infection susceptible d'affecter l'ensemble du corps ;
- diminution du nombre de globules blancs, plaquettes ou globules rouges, pouvant entraîner une augmentation du risque d'infections, de contusions, de saignements, d'essoufflement et de fatigue ;
- saignement sous la peau ;
- augmentation du nombre de globules blancs ;
- présence d'acide en trop grande quantité dans le corps ;
- taux de cholestérol et/ou de lipides élevés dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux de potassium élevé dans le sang, faible taux de potassium, magnésium, calcium et/ou phosphate dans le sang ;
- taux d'acide urique élevé dans le sang, goutte ;

- sentiment d'agitation, troubles de la pensée, de la perception et du niveau de conscience, dépression, anxiété, pensées anormales, difficulté à dormir ;
- tension musculaire accrue, tremblements, somnolence, vertiges, maux de tête, fourmillements, picotements ou engourdissement ;
- accélération du rythme cardiaque ;
- pression artérielle élevée ou faible, dilatation des vaisseaux sanguins ;
- accumulation de liquide dans les poumons, essoufflement, toux ;
- ventre gonflé ;
- vomissements, maux d'estomac, diarrhée, nausées ;
- constipation, indigestion, gaz (flatulences) ;
- perte d'appétit ;
- changements au niveau de différents paramètres de laboratoire ;
- inflammation du foie, jaunissement de la peau et du blanc des yeux ;
- croissance de la peau, éruption cutanée, acné ;
- faiblesse musculaire ;
- douleurs articulaires ;
- problèmes rénaux ;
- présence de sang dans les urines ;
- fièvre, sensation de froid, douleur, sensation de malaise, sensation de faiblesse ;
- rétention d'eau dans le corps ;
- partie d'un organe interne ou de tissu faisant saillie à travers un point faible dans les muscles abdominaux ;
- douleurs musculaires, cervicales et dorsales.

*Fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 patient sur 10)*

- cancer de la peau, tumeur bénigne de la peau ;
- croissance anormale et excessive des tissus ;
- diminution du nombre de toutes les cellules sanguines ;
- augmentation bénigne du volume des ganglions lymphatiques, modifications inflammatoires de la peau (pseudolymphome) ;
- perte de poids ;
- pensées anormales ;
- crise convulsive ;
- distorsion du goût ;
- formation d'un caillot dans une veine ;
- inflammation du tissu qui recouvre la paroi interne de l'abdomen et la plupart des organes abdominaux ;
- blocage des intestins ;
- inflammation du côlon provoquant des douleurs abdominales ou une diarrhée (parfois due à un cytomégalovirus), ulcère de la bouche et/ou de l'estomac et/ou du duodénum, inflammation de l'estomac, de l'œsophage et/ou de la bouche et des lèvres ;
- éructation ;
- chute de cheveux ;
- sensation de malaise ;
- croissance excessive des tissus de la gencive ;
- inflammation du pancréas, entraînant de fortes douleurs dans l'abdomen et le dos.

*Peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 patient sur 100)*

- infections protozoaires ;
- prolifération des tissus lymphatiques, incluant des tumeurs malignes ;
- production insuffisante de globules rouges ;
- graves maladies de la moelle osseuse ;
- accumulation de liquide lymphatique dans le corps ;
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou à une fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin ;

- diminution du nombre d'anticorps dans le sang ;
- grave réduction du nombre de certains globules blancs (parmi les symptômes possibles : de la fièvre, des maux de gorge, des infections fréquentes) (agranulocytose).

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

- altérations de la paroi interne de l'intestin grêle (atrophie villositaire) ;
- grave inflammation de la membrane recouvrant le cerveau et la moelle épinière ;
- grave inflammation du cœur et de ses valves ;
- infections bactériennes conduisant généralement à de graves troubles pulmonaires (tuberculose, infection mycobactérienne atypique) ;
- grave maladie des reins (néphropathie associée au virus BK) ;
- grave maladie du système nerveux central (leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC) ;
- diminution du nombre de certains globules blancs (neutropénie) ;
- modification de la forme de certains globules blancs.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents**

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

N'arrêtez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Mycophénolate mofétيل Teva ?**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce 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 d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### **Ce que contient Mycophénolate mofétيل Teva**

- La substance active est le mycophénolate mofétيل. Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétيل.
- Les autres composants sont :

#### Contenu de la gélule

Amidon de maïs prégélatinisé

Povidone K-30

Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Enveloppe de la gélule  
*Coiffe :*  
Carmin indigo (E132)  
Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine  
*Corps :*  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine  
L'encre noire contient : vernis, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde de potassium

### **Comment se présente Mycophénolate mofétيل Teva et contenu de l'emballage extérieur**

Gélules.  
Corps : caramel et opaque avec '250' imprimé en noir  
Coiffe : bleu ciel et opaque avec 'M' imprimé en noir

Mycophénolate mofétيل Teva 250 mg gélules est disponible en boîtes de 100 ou 300 ou 100 x 1 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

#### **Fabricants**

TEVA Pharmaceutical Works Co.Ltd.  
Pallagi út, 13.  
Debrecen H-4042  
Hongrie

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Teva Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Malta**

TEVA HELLAS A.E.  
il-Grecja  
Tél: +30 2118805000

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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

## **Notice : Information du patient**

### **Mycophénolate mofétil Teva 500 mg comprimés pelliculés**

Mycophénolate mofétil

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

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

#### **1. Qu'est-ce que Mycophénolate mofétil Teva et dans quel cas est-il utilisé ?**

Mycophénolate mofétil Teva appartient à la classe des médicaments immunosuppresseurs.

La substance active de ce médicament est appelée mycophénolate mofétil.

Mycophénolate mofétil Teva est utilisé pour prévenir le rejet, par l'organisme des adultes et des enfants, du rein, du cœur ou du foie qui leur a été greffé. Mycophénolate mofétil Teva est prescrit en même temps que d'autres médicaments comme la ciclosporine et les corticoïdes.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mycophénolate mofétil Teva ?**

##### **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 « Contraception, grossesse et allaitement ».

##### **Ne prenez jamais Mycophénolate mofétil Teva**

- si vous êtes allergique au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans 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 « Contraception, grossesse et allaitement »).
- si vous allaitez.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Mycophénolate mofétيل Teva.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous immédiatement à votre médecin avant de débuter le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva :

- 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 constatez une infection (fièvre, mal de gorge), des ecchymoses (« bleus ») inexplicées et/ou des saignements.
- si vous avez ou avez eu tout type de problème digestif comme par exemple un ulcère à l'estomac.
- si vous désirez être enceinte ou si vous devenez enceinte pendant votre traitement ou le traitement de votre partenaire par Mycophénolate mofétيل Teva.
- si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller.

Mycophénolate mofétيل Teva réduit vos défenses immunitaires. De ce fait, il existe un risque élevé de cancer de la peau. Vous devez donc limiter vos expositions au soleil et aux rayonnements ultraviolets (UV) en portant des vêtements qui vous protègeront et en utilisant, une crème solaire à indice de protection élevé.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva 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 Mycophénolate mofétيل Teva et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

### **Enfants et adolescents**

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin.

En cas de doute sur le traitement de votre enfant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

### **Autres médicaments et Mycophénolate mofétيل Teva**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous répondez oui à l'une de ces questions, parlez-en à votre médecin avant de débuter le traitement par Mycophénolate mofétيل Teva :

- Prenez-vous un médicament contenant :
  - de l'azathioprine ou un autre agent immunosuppresseur (qui sont parfois donnés aux patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe),
  - de la cholestyramine (utilisée pour traiter des patients ayant un taux élevé de cholestérol dans le sang),
  - de la rifampicine (antibiotique),
  - des antiacides ou inhibiteurs de pompes à protons (utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac),

- des chélateurs du phosphate (utilisés chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique pour diminuer l'absorption du phosphate),
- des antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes),
- de l'isavuconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques),
- du telmisartan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle),
- ou tout autre médicament (y compris ceux en vente libre) sans en avoir informé votre médecin ?
- Avez-vous besoin d'être vacciné (vaccin vivant) ? Votre médecin devra vous indiquer ce qu'il convient de faire dans votre situation.

### **Contraception, grossesse et allaitement**

#### **Contraception chez la femme prenant Mycophénolate mofétيل Teva**

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec Mycophénolate mofétيل Teva :

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

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 recevez un traitement contre un cancer, une grossesse est encore possible).
- 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 prématuée 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 enfant ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

#### **Contraception chez l'homme prenant Mycophénolate mofétيل Teva**

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 Mycophénolate mofétيل Teva.

Si vous planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre Mycophénolate mofétيل Teva 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 Mycophénolate mofétيل Teva si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de Mycophénolate mofétيل Teva peuvent passer dans le lait maternel.

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

Mycophénolate mofétيل Teva a une influence modérée sur la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

#### **Mycophénolate mofétيل Teva contient du sodium**

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

### **3. Comment prendre Mycophénolate mofétيل Teva ?**

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

Votre traitement est initié et surveillé par un médecin spécialiste des greffes d'organes.

La dose habituelle de Mycophénolate mofétيل Teva est la suivante :

#### **Transplantation rénale**

##### Adultes

La première dose est administrée au cours des 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée est de 4 comprimés (2 g de substance active) par jour, prise en deux fois, autrement dit 2 comprimés le matin, et 2 comprimés le soir.

##### Enfants

Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation

recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose recommandée de maintenance reste 600 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g). La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin.

## Transplantation cardiaque

### Adultes

La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe. La dose recommandée est de 6 comprimés (3 g de substance active) par jour, prise en deux fois, autrement dit 3 comprimés le matin, et 3 comprimés le soir.

### Enfants

Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

## Transplantation hépatique

### Adultes

La première dose orale de Mycophénolate mofétيل Teva vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments. La posologie quotidienne est de 6 comprimés (3 g de principe actif), prise en deux fois, autrement dit 3 comprimés le matin, et 3 comprimés le soir.

### Enfants

Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.

Le médecin de votre enfant décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou « m<sup>2</sup> »). La dose d'initiation recommandée est de 600 mg/m<sup>2</sup> prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

## Mode et voie d'administration

Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Vous pouvez les prendre au cours ou en dehors des repas. Ne les cassez pas, ne les écrasez pas.

Le traitement sera poursuivi tant qu'une immunosuppression sera nécessaire pour prévenir le rejet de l'organe qui vous a été greffé.

## Si vous avez pris plus de Mycophénolate mofétيل Teva que vous n'auriez dû

Il est important de ne pas prendre de dose supérieure à celle qui vous a été prescrite par votre médecin. Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, ou si vous pensez qu'un enfant a avalé accidentellement votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

### **Si vous oubliez de prendre Mycophénolate mofétيل Teva**

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez et par la suite continuez à le prendre comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Mycophénolate mofétيل Teva**

N'interrompez pas votre traitement par Mycophénolate mofétيل Teva si vous vous sentez mieux.

Respectez la durée du traitement indiquée par votre médecin.

L'arrêt de votre traitement par Mycophénolate mofétيل Teva peut augmenter le risque de rejet de votre greffon. N'interrompez pas votre médicament à moins que le médecin ne vous l'ait demandé.

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 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants car vous pourriez avoir besoin de recevoir un traitement médical en urgence :**

- signe d'infection de type fièvre ou maux de gorge
- ecchymoses ou saignements inexplicables
- éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec difficultés à respirer – il pourrait s'agir d'une réaction allergique grave au médicament (de type anaphylaxie, œdème de Quincke).
- selles noires ou sanguinolentes ou vomissement de sang ou de particules sombres ressemblant à des grains de café – il pourrait s'agir des signes d'un saignement dans votre estomac ou vos intestins.

La fréquence de certains effets indésirables dépend de l'organe transplanté, c.-à-d. que certains effets indésirables peuvent survenir plus ou moins souvent selon si le médicament est pris pour prévenir le rejet d'une transplantation du cœur ou d'un rein. Pour que la liste ci-dessous soit claire, chaque effet indésirable est indiqué selon sa fréquence la plus élevée.

#### **Autres effets indésirables**

##### *Très fréquents (susceptibles d'affecter plus de 1 patient sur 10)*

- infections bactériennes, virales et/ou fongiques ;
- grave infection susceptible d'affecter l'ensemble du corps ;
- diminution du nombre de globules blancs, plaquettes ou globules rouges, pouvant entraîner une augmentation du risque d'infections, de contusions, de saignements, d'essoufflement et de fatigue ;
- saignement sous la peau ;
- augmentation du nombre de globules blancs ;
- présence d'acide en trop grande quantité dans le corps ;
- taux de cholestérol et/ou de lipides élevés dans le sang ;
- taux de sucre élevé dans le sang ;
- taux de potassium élevé dans le sang, faible taux de potassium, magnésium, calcium et/ou phosphate dans le sang ;
- taux d'acide urique élevé dans le sang, goutte ;
- sentiment d'agitation, troubles de la pensée, de la perception et du niveau de conscience, dépression, anxiété, pensées anormales, difficulté à dormir ;
- tension musculaire accrue, tremblements, somnolence, vertiges, maux de tête, fourmillements, picotements ou engourdissement ;

- accélération du rythme cardiaque ;
- pression artérielle élevée ou faible, dilatation des vaisseaux sanguins ;
- accumulation de liquide dans les poumons, essoufflement, toux ;
- ventre gonflé ;
- vomissements, maux d'estomac, diarrhée, nausées ;
- constipation, indigestion, gaz (flatulences) ;
- perte d'appétit ;
- changements au niveau de différents paramètres de laboratoire ;
- inflammation du foie, jaunissement de la peau et du blanc des yeux ;
- croissance de la peau, éruption cutanée, acné ;
- faiblesse musculaire ;
- douleurs articulaires ;
- problèmes rénaux ;
- présence de sang dans les urines ;
- fièvre, sensation de froid, douleur, sensation de malaise, sensation de faiblesse ;
- rétention d'eau dans le corps ;
- partie d'un organe interne ou de tissu faisant saillie à travers un point faible dans les muscles abdominaux ;
- douleurs musculaires, cervicales et dorsales.

*Fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 patient sur 10)*

- cancer de la peau, tumeur bénigne de la peau ;
- croissance anormale et excessive des tissus ;
- diminution du nombre de toutes les cellules sanguines ;
- augmentation bénigne du volume des ganglions lymphatiques, modifications inflammatoires de la peau (pseudolymphome) ;
- perte de poids ;
- pensées anormales ;
- crise convulsive ;
- distorsion du goût ;
- formation d'un caillot dans une veine ;
- inflammation du tissu qui recouvre la paroi interne de l'abdomen et la plupart des organes abdominaux ;
- blocage des intestins ;
- inflammation du côlon provoquant des douleurs abdominales ou une diarrhée (parfois due à un cytomégalovirus), ulcère de la bouche et/ou de l'estomac et/ou du duodénum, inflammation de l'estomac, de l'œsophage et/ou de la bouche et des lèvres ;
- éructation ;
- chute de cheveux ;
- sensation de malaise ;
- croissance excessive des tissus de la gencive ;
- inflammation du pancréas, entraînant de fortes douleurs dans l'abdomen et le dos.

*Peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 patient sur 100)*

- infections protozoaires ;
- prolifération des tissus lymphatiques, incluant des tumeurs malignes ;
- production insuffisante de globules rouges ;
- graves maladies de la moelle osseuse ;
- accumulation de liquide lymphatique dans le corps ;
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou à une fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin ;
- diminution du nombre d'anticorps dans le sang ;
- grave réduction du nombre de certains globules blancs (parmi les symptômes possibles : de la fièvre, des maux de gorge, des infections fréquentes) (agranulocytose).

*Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

- altérations de la paroi interne de l'intestin grêle (atrophie villositaire) ;
- grave inflammation de la membrane recouvrant le cerveau et la moelle épinière ;
- grave inflammation du cœur et de ses valves ;
- infections bactériennes conduisant généralement à de graves troubles pulmonaires (tuberculose, infection mycobactérienne atypique) ;
- grave maladie des reins (néphropathie associée au virus BK) ;
- grave maladie du système nerveux central (leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC) ;
- diminution du nombre de certains globules blancs (neutropénie) ;
- modification de la forme de certains globules blancs.

**Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents**

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

N'arrêtez pas votre médicament sans l'avis de votre médecin.

**Déclaration des effets secondaires**

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

**5. Comment conserver Mycophénolate mofétيل Teva ?**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce 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 d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

**Ce que contient Mycophénolate mofétيل Teva**

- La substance active est le mycophénolate mofétيل.  
Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétيل.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Povidone K30

Stéarate de magnésium

Croscarmellose sodique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (HMPG 2910)

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol (PEG 400)

Talc

Laque carmin indigo (E132)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

### **Comment se présente Mycophénolate mofétil Teva et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé violet pâle de forme ovale, portant la gravure « M500 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Mycophénolate mofétil Teva 500 mg comprimés est disponible en boîtes de 50 ou 150 ou 50 x 1 comprimés en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Pays-Bas

#### **Fabricants**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company.

Pallagi út, 13.

Debrecen H-4042

Hongrie

Pharmachemie BV

Swensweg 5,

2031 GA Haarlem

Pays-Bas

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**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

#### **България**

Тева Фарма ЕАД

Тел.: +359 24899585

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 12886400

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**  
TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 915359180

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Malta**  
TEVA HELLAS A.E.  
il-Grecja  
Tél: +30 2118805000

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiofarm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**  
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.