

**Myfortic®180 mg et 360 mg**  
**Comprimé pelliculé gastro-résistant.**  
**(mycophénolate sodique)**

**Forme et présentation**

Boîte de 120 comprimés pelliculés gastro-résistants.

Comprimés à 180 mg pelliculés ronds, à bord biseauté, de couleur vert-jaune, avec la lettre "C" gravée sur une face.

Comprimés à 360 mg pelliculés ovales, de couleur rouge-orange pâle, avec les lettres "CT" gravées sur une face.

**Composition**

Chaque comprimé pelliculé gastro-résistant contient 180 mg ou 360 mg d'acide mycophénolique (sous forme de mycophénolate sodique).

Excipients : amidon de maïs, povidone K30, crospovidone, lactose anhydre (45 mg par comprimé à 180 mg et 90 mg par comprimé à 360 mg), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : phtalate d'hypermellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), indigotine (E 132) pour le comprimé à 180 mg et oxyde de fer rouge (E 172) pour le comprimé à 360 mg.

**Données cliniques****Indications thérapeutiques**

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

**Posologie et mode d'administration**

La mise en œuvre et le suivi du traitement par Myfortic doivent être effectués par des médecins habilités à prendre en charge des patients transplantés.

La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1440 mg). Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique (MPA), à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) de mycophénolate mofétil.

Pour toute information complémentaire concernant la correspondance des doses thérapeutiques du mycophénolate sodique et du mycophénolate mofétil, cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques.

Chez les patients *de novo*, le traitement par Myfortic doit être débuté dans les 72 heures suivant la transplantation.

Myfortic peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients peuvent choisir l'une ou l'autre option, mais une fois ce choix effectué, les patients doivent s'y conformer (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés.

Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, éviter l'inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses.

*Enfants et adolescents :*

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir la tolérance et l'efficacité du produit chez les enfants et les adolescents. Des données de pharmacocinétique limitées sont disponibles chez les enfants transplantés rénaux (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

*Sujets âgés :*

La dose recommandée chez les patients âgés est de 720 mg deux fois par jour.

*Insuffisants rénaux :*

Chez les patients présentant un retard de reprise de fonction du greffon rénal après la transplantation, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et la dose journalière de Myfortic ne doit pas dépasser 1440 mg chez ces patients.

*Insuffisants hépatiques :*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les transplantés rénaux présentant une insuffisance hépatique sévère.

*Traitement au cours des épisodes de rejet :*

Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) ; la modification de la dose ou l'interruption du traitement par Myfortic n'est donc pas nécessaire.

Coût de traitement journalier : 10,81 euros (4 comprimés dosés à 360 mg) – 11,33 euros (8 comprimés dosés à 180 mg).

## **Contre-indications**

Hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients (cf. Composition).

Pour toute information concernant l'utilisation au cours de la grossesse, l'allaitement et la contraception, cf. Grossesse et Allaitement.

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

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris Myfortic, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf. Effets indésirables). 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 UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Les patients traités par Myfortic doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression.

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic, présentent un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (cf. Effets indésirables). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC figurent parmi les infections opportunistes. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent prendre en compte dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

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

Chez les patients traités par Myfortic, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie, qui peut être liée au traitement par le MPA lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs. Les patients traités par le MPA doivent bénéficier d'une numération de la formule sanguine 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  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Myfortic.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par le MPA, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). La vaccination antigrippale peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination contre la grippe.

Comme les dérivés du MPA ont été associés à une incidence accrue d'événements indésirables de nature digestive, y compris de rares cas d'ulcération, de perforation ou d'hémorragie digestive, le MPA doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une pathologie digestive active sévère.

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

En raison de leurs profils pharmacocinétiques différents, le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil ne peuvent pas être interchangeables ou substitués indistinctement.

Myfortic a été administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes. L'expérience de l'utilisation de Myfortic en association avec des traitements d'induction tels que les globulines anti-lymphocytaires ou le basiliximab est limitée. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Myfortic en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (par exemple le tacrolimus) n'ont pas été étudiées.

Myfortic contient du lactose. Il doit donc être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

L'administration concomitante de Myfortic et des médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, comme la cholestyramine ou le charbon activé, peut entraîner une sous-exposition au MPA et un risque de diminution de l'efficacité.

Myfortic est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients qui présentent un déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT), tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller.

Le traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif. Une contraception efficace doit être utilisée avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt (cf. Grossesse et Allaitement).

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les interactions suivantes entre l'acide mycophénolique et d'autres médicaments ont été rapportées :

*Aciclovir et ganciclovir* : Les effets potentiels de l'administration concomitante de Myfortic et d'aciclovir ou de ganciclovir sur la moelle osseuse n'ont pas été étudiés. Cependant, une augmentation des concentrations plasmatiques du glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) et d'aciclovir/ganciclovir, résultant vraisemblablement d'une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale, est possible lors de l'administration concomitante de Myfortic et de ces médicaments. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, les modifications de la pharmacocinétique du MPAG ne devraient pas avoir de conséquences cliniquement significatives. Par contre, en cas d'insuffisance rénale une augmentation significative des concentrations de MPAG et d'aciclovir/ganciclovir est possible ; les recommandations posologiques pour l'aciclovir et le ganciclovir doivent être respectées et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

*Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium* : Lors de l'administration simultanée de Myfortic et d'une dose unique d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, une diminution de 37 % de l'AUC et une diminution de 25 % du  $C_{max}$  du MPA ont été observées. L'administration intermittente d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium est possible pour le traitement de dyspepsies occasionnelles. En revanche, une administration chronique, journalière est à éviter en raison du risque de diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique et du risque de réduction de l'efficacité de Myfortic.

*Contraceptifs oraux* : Les études réalisées avec le mycophénolate mofétil et les contraceptifs oraux n'ont pas montré d'interaction. Compte tenu du profil métabolique du MPA, aucune interaction n'est à attendre entre Myfortic et les contraceptifs oraux.

*Cholestyramine et médicaments fixant les acides biliaires*: Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de Myfortic et de médicaments pouvant fixer les acides

biliaires, comme la cholestyramine ou le charbon activé, car l'exposition au MPA et l'efficacité de Myfortic pourraient être diminuées.

*Ciclosporine* : Chez des transplantés rénaux stables, Myfortic à l'état d'équilibre ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Lors de son administration concomitante avec le mycophénolate mofétil, la ciclosporine est connue pour diminuer l'exposition au MPA. Lors de sa co-administration avec Myfortic, la ciclosporine diminue également les concentrations de MPA (d'environ 20 %, par extrapolation à partir des données obtenues avec le mycophénolate mofétil), sans que l'on sache dans quelle proportion exacte, aucune étude d'interaction n'ayant été conduite. Cependant, les études d'efficacité ayant été réalisées en utilisant Myfortic en association à la ciclosporine, cette interaction ne modifie pas la posologie recommandée de Myfortic. En l'absence de ciclosporine ou lors d'une interruption ou du relais de la ciclosporine par un autre immunosuppresseur, la dose de Myfortic devra être réévaluée en fonction de la nature de la combinaison immunosuppressive.

*Tacrolimus* : La pharmacocinétique de Myfortic à l'état d'équilibre a été étudiée au cours d'un essai croisé, réalisé chez des patients transplantés rénaux stables traités par Néoral et par tacrolimus.

Une augmentation de 19 % (IC 90 % : - 3, + 47) de l'AUC moyenne du MPA, ainsi qu'une diminution d'environ 30 % (IC 90 % : 16, 42) de l'AUC moyenne du MPAG ont été observées lorsque Myfortic était administré en association avec tacrolimus comparativement à l'association avec Néoral.

Parallèlement, la variabilité intra-patient des valeurs d'AUC du MPA a été doublée lors du passage de Néoral à tacrolimus. Les praticiens doivent prendre en compte cette augmentation à la fois de l'AUC du MPA et de la variabilité, et les ajustements de posologie de Myfortic devront être déterminés sur la base des éléments cliniques. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance attentive lors de la conversion d'un anti-calcineurine à l'autre.

*Vaccins vivants atténués* : Il convient de ne pas administrer de vaccins vivants aux patients immunodéprimés. La réponse anticorps aux autres vaccins peut être diminuée.

## **Grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Un traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif. Une contraception efficace doit être utilisée avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt.

Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

L'utilisation de Myfortic n'est pas recommandée au cours de la grossesse et doit être réservée aux cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Les données concernant l'utilisation de Myfortic chez la femme enceinte sont limitées. Cependant, des malformations congénitales incluant des malformations de l'oreille, c.-à-d. oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente, ont été rapportées chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse. Des études réalisées chez

l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Données de sécurité précliniques).

#### *Allaitement*

Des études chez le rat ont montré que le MPA passe dans le lait maternel. Chez l'être humain, l'excrétion du MPA dans le lait maternel n'est pas connue. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves dus au MPA chez l'enfant allaité, Myfortic est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

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

Aucune étude n'a été conduite quant aux effets de Myfortic sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au vu du mécanisme d'action et des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, un effet est toutefois peu probable.

#### **Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés.

##### *Tumeurs malignes :*

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris le MPA, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez les patients transplantés rénaux traités par Myfortic jusqu'à 1 an, des syndromes lymphoprolifératifs ou des lymphomes sont survenus chez 2 patients *de novo* (0,9 %) et chez 2 patients en traitement d'entretien (1,3 %). Des cancers de la peau autres que des mélanomes sont survenus chez 0,9 % des patients *de novo* et chez 1,8 % des patients en traitement d'entretien ; d'autres types de tumeurs malignes sont survenus chez 0,5 % des patients *de novo* et chez 0,6 % des patients en traitement d'entretien.

##### *Infections opportunistes :*

Tous les patients transplantés encourent un risque accru de développer des infections opportunistes ; ce risque augmente avec la charge immunosuppressive totale (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les infections opportunistes les plus fréquemment observées chez les transplantés rénaux *de novo* traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux suivis pendant 1 an ont été les infections à cytomégalovirus (CMV), les candidoses et les infections à herpès simplex virus. Des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie déclarée) ont été rapportées chez 21,6 % des transplantés rénaux *de novo* et chez 1,9 % des transplantés rénaux en traitement d'entretien.

##### *Patients âgés :*

Les patients âgés peuvent généralement présenter un risque accru d'effets indésirables liés à l'immunosuppression.

*Autres effets indésirables :*

Le tableau 1 ci-dessous répertorie les effets indésirables, dont la relation de causalité avec Myfortic est possible ou probable, et qui ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients transplantés rénaux au cours desquels Myfortic a été administré à une dose de 1440 mg pendant 12 mois en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. Ces effets sont listés par classe de systèmes d'organes conformément à la base de données MedDRA.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories suivantes :

Très fréquent	( $\geq 1/10$ )
Fréquent	( $\geq 1/100$ et $< 1/10$ )
Peu fréquent	( $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ )
Rare	( $< 1/1\ 000$ )
Très rare	( $< 1/10\ 000$ )

**Tableau 1**

Système/organe	Incidence	Effet indésirable
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, oedème pulmonaire*, extrasystoles ventriculaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie
	Fréquent	Anémie, thrombocytopénie
	Peu fréquent	Lymphocèle*, lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Tremblement, insomnie*
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite*, vision brouillée*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
	Peu fréquent	Congestion pulmonaire*, sifflement*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, selles molles, nausées, vomissements
	Peu fréquent	Sensibilité abdominale, éructation, hémorragie digestive, halitose*, iléus*, ulcération des lèvres*, oesophagite*, sub-occlusion intestinale*, changement de couleur de la langue*, sècheresse buccale*, reflux gastro-oesophagien*, hyperplasie gingivale*, pancréatite, obstruction du canal de Sténon*, ulcère gastro-duodéal*, péritonite*

Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation de la créatininémie
	Peu fréquent	Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, complications urétrales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie, contusion*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthrite*, douleur dorsale*, crampes musculaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie
Infections et infestations	Très fréquent	Infections virales, bactériennes et fongiques
	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie
	Peu fréquent	Infection des plaies, septicémie*, ostéomyélite*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Papillome cutané*, épithélioma basocellulaire,* sarcome de Kaposi*, syndrome lymphoprolifératif, épithélioma spinocellulaire*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, pyrexie
	Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, oedème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, sensation de faiblesse*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Tests fonctionnels hépatiques anormaux
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance *
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Rêves anormaux*, perceptions délirantes*

\* : effet rapporté uniquement chez 1 patient sur 372

Note : les transplantés rénaux ont été traités par 1440 mg de Myfortic par jour jusqu'à un an. Un profil comparable d'effets indésirables a été observé chez les transplantés rénaux, qu'ils soient *de novo* ou en traitement d'entretien, l'incidence d'effets indésirables ayant toutefois tendance à être plus faible chez les patients en traitement d'entretien.

D'autres effets indésirables sont imputables aux dérivés de l'acide mycophénolique (y compris le mycophénolate mofétil) et constituent un effet de classe :

*Troubles digestifs* : colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodéal.

*Infections et infestations* : infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris méningite, endocardite infectieuse, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie

multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : neutropénie, pancytopénie.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par du mycophénolate mofétil (qui contient la même fraction active que Myfortic) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par du mycophénolate mofétil (qui contient la même fraction active que Myfortic). 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 Myfortic.

## Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Bien que la dialyse puisse être utilisée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, elle ne devrait pas permettre d'éliminer des quantités cliniquement significatives de la fraction active MPA. Cela s'explique en grande partie par la forte liaison du MPA aux protéines plasmatiques, à savoir 97 %.

En interférant avec le cycle entérohépatique suivi par le MPA, les chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine, peuvent réduire l'exposition au MPA.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : immunosuppresseur.

Code ATC : L04AA06.

Le MPA est un inhibiteur puissant, 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. Étant 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.

### Propriétés pharmacocinétiques

*Absorption* : après administration orale, l'absorption du mycophénolate sodique est quasiment complète. En accord avec sa forme pharmaceutique gastro-résistante, le temps d'obtention de la concentration maximale de MPA est d'environ 1,5-2 heures.

Environ 10 % des profils pharmacocinétiques réalisés le matin suivant la prise du soir ont montré un allongement de  $t_{max}$  pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, sans répercussion attendue sur l'exposition globale journalière (24 h) au MPA.

Chez des transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, l'absorption digestive du MPA est de 93 % et sa biodisponibilité absolue de 72 %. La pharmacocinétique de Myfortic est proportionnelle à la dose et linéaire sur l'intervalle de doses étudié de 180 à 2160 mg. Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique de 720 mg de Myfortic avec un repas riche en graisses (55 g de graisses, 1000 calories) n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique au MPA (AUC), qui représente le paramètre pharmacocinétique le plus pertinent pour la relation avec l'efficacité du produit. La concentration maximale de MPA ( $C_{max}$ ) a toutefois été réduite de 33 %. De plus, le  $t_{lag}$  et le  $t_{max}$  ont été retardés en moyenne de 3 à 5 heures, avec plusieurs patients ayant un  $t_{max} > 15$  heures. La prise de nourriture peut conduire à un chevauchement de la phase d'absorption d'une prise à l'autre, sans que cet effet n'ait montré de conséquence cliniquement significative.

*Distribution* : le volume de distribution à l'état d'équilibre du MPA est de 50 litres. L'acide mycophénolique et le glucuronide de l'acide mycophénolique sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur respectivement de 97 % et de 82 %. La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution des sites de fixation protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments à forte fixation protéique). Cette situation peut faire courir aux patients concernés un risque accru d'effets indésirables liés au MPA.

*Elimination* : la demi-vie du MPA est d'environ 12 heures et sa clairance de 8,6 l/h.

*Métabolisme* : le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA, le glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG). Le MPAG est le principal métabolite du MPA et il est dénué d'activité biologique. Chez les transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, environ 28 % de la dose orale de Myfortic sont transformés en MPAG par métabolisme présystémique. La demi-vie du MPAG est plus longue que celle du MPA, environ 16 heures, et sa clairance est de 0,45 l/h.

*Excrétion* : bien que des quantités négligeables de MPA (< 1 %) soient retrouvées dans les urines, la majeure partie du MPA est excrétée par voie urinaire sous forme de MPAG. Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. Le MPA qui résulte de cette déconjugaison peut ensuite être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après l'administration de Myfortic, un second pic de concentration du MPA peut être observé, ce qui est en accord avec une réabsorption du MPA déconjugué.

*Pharmacocinétique chez des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine* : le tableau 2 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens du MPA après l'administration de Myfortic. Au cours de la période précoce après transplantation, les valeurs moyennes de l'AUC et de la  $C_{max}$  du MPA ont été d'environ 50 % inférieures à celles mesurées six mois après la transplantation.

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA après administration orale de Myfortic à des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine**

<b>Adulte administration réitérée, au long cours 720 mg x 2/jour (Etude ERLB 301) n = 48</b>	<b>Dose</b>	<b>T<sub>max</sub>* (h)</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC 0-12 (µgxh/ml)</b>
14 jours après la transplantation	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mois après la transplantation	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mois après la transplantation	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
<b>Adulte administration réitérée, au long cours, 720 mg x 2/jour 18 mois après la transplantation (Etude ERLB 302) n = 18</b>	<b>Dose</b>	<b>T<sub>max</sub>* (h)</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC 0-12 (µgxh/ml)</b>
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
<b>Enfant dose unique, 450 mg/m<sup>2</sup> (Etude ERL 0106) n = 16</b>	<b>Dose</b>	<b>T<sub>max</sub>* (h)</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC 0-∞ (µgxh/ml)</b>
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* valeurs médianes

*Insuffisance rénale* : la pharmacocinétique du MPA est apparue inchangée sur l'intervalle de fonction rénale allant d'une fonction normale à une fonction nulle. En revanche, l'exposition au MPAG a augmenté avec la diminution de la fonction rénale ; l'exposition au MPAG a été environ 8 fois plus élevée en cas d'anurie. La clairance du MPA comme celle du MPAG n'ont pas été modifiées par hémodialyse. Les concentrations de MPA libre peuvent également augmenter de manière importante en cas d'insuffisance rénale. Cela pourrait s'expliquer par la diminution de la liaison du MPA aux protéines plasmatiques en présence de taux d'urémie élevés.

*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 ce processus sont probablement fonction du type de l'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir un effet différent.

*Enfants et adolescents* : les données disponibles sur l'utilisation de Myfortic chez l'enfant et l'adolescent sont limitées. Dans le tableau 2 ci-dessus, les paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA sont présentés pour des enfants transplantés rénaux stables (5 à 16 ans) sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine. Pour une dose de 450 mg/m<sup>2</sup>, l'AUC moyenne du MPA a été comparable à celle mesurée chez les adultes traités par 720 mg de Myfortic. La clairance apparente moyenne du MPA a été d'environ 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

*Sujets âgés* : la pharmacocinétique de Myfortic n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. L'exposition au MPA ne semble pas modifiée de manière cliniquement significative par l'âge.

### **Données de sécurité précliniques**

Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes ont été les principaux organes affectés dans les études de toxicologie en administration répétée conduites avec le mycophénolate sodique chez le rat et la souris. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique observée à la dose recommandée de 1,44 g/jour de Myfortic chez les transplantés rénaux.

Des effets gastro-intestinaux ont été mis en évidence chez le chien pour des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique observés aux doses recommandées.

Le profil de toxicité du mycophénolate sodique chez l'animal correspond aux effets indésirables observés lors des essais cliniques réalisés chez l'homme, ce qui conforte dès lors les données de tolérance obtenues chez les patients (cf. Effets indésirables).

Trois tests de génotoxicité (test in vitro sur lymphome de souris, test du micronoyau sur cellules de hamster chinois V79 et test du micronoyau in vivo sur moelle osseuse de souris) ont mis en évidence le potentiel de l'acide mycophénolique à provoquer des aberrations chromosomiques. Ces effets sont à relier au mécanisme d'action pharmacodynamique du MPA, c'est à dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests de mutation génique in vitro n'ont démontré aucun potentiel génotoxique.

Le mycophénolate sodique s'est révélé dénué de potentiel tumorigène chez le rat et la souris. La dose la plus forte étudiée au cours des études animales de carcinogénicité a conduit à une exposition systémique environ 0,6 à 5 fois celle observée (AUC ou C<sub>max</sub>) chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 1,44 g/jour.

Le mycophénolate sodique n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles pour des doses auxquelles une toxicité générale et une embryotoxicité étaient observées.

Dans une étude de tératogénèse utilisant le mycophénolate sodique chez le rat, des malformations ont été observées dans la descendance dès la dose de 1 mg/kg, notamment une anophtalmie, une exencéphalie et une hernie ombilicale. L'exposition systémique à cette dose représente 0,05 fois l'exposition clinique à la dose de 1,44 g/jour de Myfortic (cf. Grossesse et Allaitement).

Au cours d'une étude de développement pré et post-natale chez le rat, le mycophénolate sodique a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles, retard de la séparation préputiale chez les mâles) à la dose testée la plus élevée de 3 mg/kg qui a également entraîné des malformations.

Le mycophénolate sodique a montré un potentiel phototoxique au cours du test de phototoxicité in vitro 3T3 NRU.

### **Données pharmaceutiques**

#### **Durée de conservation**

30 mois.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés (cf. Posologie et mode d'administration).

Des effets tératogènes de l'acide mycophénolique ont été mis en évidence chez le rat et la souris (cf. Grossesse et allaitement). Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, éviter l'inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses.

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

Liste I.

Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Myfortic 180 mg : 363 087.1 (2003, révisée 08.01.2010) : boîte de 120 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC). Prix : 169,92 euros

Myfortic 360 mg : 363 091.9 (2003, révisée 08.01.2010) : boîte de 120 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC). Prix : 324,14 euros  
Remb. Séc. Soc. 100 %. Agréé Collect.

**Novartis Pharma S.A.S**

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».*