

Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®)

GUIDE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

RISQUE DE TÉRATOGENICITÉ

Introduction

Le guide Mycophénolate pour les professionnels de santé a été conçu pour présenter les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse, ainsi que les mesures qui doivent être prises afin de réduire ces risques. Il facilitera vos discussions avec votre patient et vous aidera à répondre à toutes ses questions ou préoccupations.

L'objectif des nouvelles recommandations, présentées dans ce guide, est d'éviter toute conception lors d'un traitement par mycophénolate et toute exposition fœtale à ce médicament tératogène qui augmente fortement le risque de malformations congénitales et d'avortements spontanés.

Ce guide présente les informations importantes concernant le risque tératogène du mycophénolate; il est cependant recommandé de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les informations complètes sur ce médicament.

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de mycophénolate, sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

- Risque pendant la grossesse : risque de malformations congénitales (23 à 27 %) et d'avortements spontanés (45 à 49 %).

- Nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

Liste I.

Prescription initiale hospitalière semestrielle (formes orales)

Réservé à l'usage hospitalier (formes injectables)

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : **pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière semestrielle nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.**

Le renouvellement des formes orales n'est pas restreint et peut donc être effectué par tout médecin dans la limite de 6 mois au bout desquels une nouvelle prescription hospitalière est requise.

- Nouvelles contre-indications et précautions d'emploi :
 - Le mycophénolate est notamment **contre-indiqué** chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces ; en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes susceptibles de procréer ; pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe.
 - En cas de prescription, respectez les points suivants :
 - Les femmes susceptibles de procréer et les partenaires féminines d'hommes sexuellement actifs traités par mycophénolate, doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
 - Une information complète doit être délivrée aux patients, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au traitement par mycophénolate pendant la grossesse.

2

Les risques tératogènes du mycophénolate



Le mycophénolate est un tératogène majeur qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales comparé aux autres immunosuppresseurs. Le mécanisme spécifique de tératogénicité et de mutagénicité n'a pas été établi. Des tests précliniques chez le rat et le lapin ont montré des résorptions et des malformations fœtales en l'absence de toxicité chez la mère. Deux études de génotoxicité ont montré que le mycophénolate a le potentiel d'induire des aberrations chromosomiques.

Une revue cumulative des données d'exposition chez des femmes traitées par mycophénolate a montré un taux de 45 à 49 % d'avortement spontanés, comparé à un taux de 12 à 33 % rapporté chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Un taux de 23 à 27 % de malformations a été rapporté chez les patientes exposées au mycophénolate pendant la grossesse, comparé à un taux de 4 à 5 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation et traitées par d'autres immunosuppresseurs (dans la population générale le taux de malformation rapporté est de 2 à 3 %).

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont des anomalies de l'oreille (oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente, atrésie du conduit auditif externe), de la face (fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites), de l'oeil (colobome), une cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire, une polydactylie ou une syndactylie, des malformations trachéo-œsophagiennes (atrésie de l'œsophage), du système nerveux (spina bifida) et des anomalies rénales.

3

Les patients concernés



Les patients concernés par le risque tératogène du mycophénolate sont :

- Les femmes enceintes,
- Les femmes susceptibles de procréer¹,
- Les partenaires féminines d'hommes sexuellement actifs, traités par mycophénolate (dont ceux ayant eu une vasectomie).

¹ Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer en excluant les patientes dans l'impossibilité organique de procréer : ménopause précoce, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY, un syndrome de Turner ou une agénésie utérine...



En plus des informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice patient, différentes mesures ont été mises en place pour minimiser le risque de survenue de grossesse et/ou d'exposition fœtale lors d'un traitement par mycophénolate.

Formulaire d'accord de soins

Les informations que vous communiquerez au cours de cette discussion seront confortées par le guide Mycophénolate pour les patients et la notice patient.

En outre pour les femmes susceptibles de procréer, un formulaire d'accord de soins devra être complété et signé par vous-même et votre patiente.

L'original de ce formulaire sera à conserver dans le dossier de la patiente et une copie devra être remise à la patiente. Celle-ci devra présenter ce formulaire au pharmacien car cela **conditionnera la délivrance du médicament par le pharmacien.**

Tests de grossesse

A l'initiation du traitement, le mycophénolate est contre-indiqué chez la femme susceptible de procréer en l'absence de test de grossesse négatif.

Avant de débiter un traitement par mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser deux tests de grossesse (sanguin ou urinaire) avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL. Le cas échéant, le deuxième test sera réalisé dans les 8 à 10 jours après le premier et immédiatement avant de débiter le mycophénolate. Des tests de grossesse doivent être répétés au cours du traitement si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception, en cas de cycles menstruels irréguliers). 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 test positif et de ne pas arrêter leur traitement.

Contraception

Le mycophénolate est contre-indiqué chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces.

Etant donné le potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

Etant donné le potentiel génotoxique du mycophénolate, il est recommandé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant un traitement par mycophénolate.

Il est donc recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes y compris après une vasectomie, en raison du risque de passage du mycophénolate dans le liquide séminal.

De plus, il est recommandé aux partenaires féminines des patients traités d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate par le partenaire masculin.

5

Conseils à donner aux patients concernés (hommes et femmes susceptibles de procréer)

Avant l'instauration ou la poursuite d'un traitement par mycophénolate, les patients doivent être informés de l'augmentation du risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales associés à ce traitement.

Vous devez vous assurer que les patients traités par mycophénolate comprennent les risques pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Un traitement par mycophénolate étant un traitement généralement long, le risque tératogène du mycophénolate devra faire l'objet de discussions régulières au cours du traitement.

Informations à donner aux patients concernés :

Le guide patient

- Remettre aux patients à risque le guide Mycophénolate pour les patients, répondre à toutes leurs questions et préoccupations

Prévention d'une grossesse (test de grossesse, contraception)

- Expliquer l'importance des tests de grossesse, les méthodes de contraception au cours du traitement par mycophénolate.
- Conseiller les patients sur l'utilisation d'une contraception efficace (avant et pendant le traitement par mycophénolate et durant les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement pour les femmes ou durant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement pour les hommes).

Projet/Survenue d'une grossesse

- Demander aux patientes et aux patients traités par mycophénolate de vous informer de tout projet de grossesse, afin que vous puissiez discuter avec eux des alternatives thérapeutiques.
- Avertir les patientes qu'elles ne doivent pas interrompre leur contraception par elles-mêmes en cas de désir de grossesse.
- Insister auprès des patients sur la nécessité de vous informer immédiatement en cas de suspicion de grossesse ou de grossesse.
- Avertir les patientes qu'elles ne doivent pas interrompre leur traitement par mycophénolate par elles-mêmes en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse ou de désir de grossesse.

Recommandations générales

- Indiquer aux patients traités par mycophénolate qu'ils ne doivent pas donner leur sang au cours du traitement et durant les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement.
- Indiquer aux hommes qu'ils ne doivent pas donner leur sperme au cours du traitement par mycophénolate et durant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement.
- Indiquer aux patients que le mycophénolate leur a été personnellement prescrit, qu'ils ne doivent pas le donner à quelqu'un d'autre et qu'ils doivent rapporter la totalité du médicament non utilisé à leur pharmacien à la fin du traitement.

6

Que faire en cas de survenue d'une grossesse ou de suspicion d'une grossesse ?

Femme traitée :

Le mycophénolate est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe.

Les patientes doivent consulter immédiatement leur médecin en cas de survenue ou de suspicion d'une grossesse au cours du traitement par mycophénolate ou durant les 6 semaines qui suivent la dernière dose de mycophénolate. Il est très important que la patiente n'arrête pas son traitement par mycophénolate par elle-même, à cause du risque de crise aiguë de rejet.

Le médecin discutera avec sa patiente des alternatives thérapeutiques. La conduite à tenir suite à une exposition au mycophénolate durant une grossesse doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel pour chaque patiente, et est déterminée au cas par cas lors d'une discussion entre le médecin traitant et la patiente.

Homme traité :

En cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un homme traité par mycophénolate, son médecin devra être consulté. Un suivi de la grossesse pourrait être recommandé.

Il devra être rappelé à l'homme traité la nécessité d'utiliser des préservatifs, en raison du risque de passage de mycophénolate dans le liquide séminal.

7

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).

Les Professionnels de Santé doivent signaler tout cas d'exposition au mycophénolate pendant la grossesse (quelle qu'en soit l'issue) au laboratoire concerné :

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg et 500 mg, gélule	ACCORD HELTHCARE France SAS Information Médicale et Pharmaceutique Tel : +33 362 138 405
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0811 907 917
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé	EG LABO Pharmacovigilance Et Information Médicale Tel : 01 46 94 86 86
MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0810 123 550
MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales Tel : 01 55 47 66 00
CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT® 250 mg, gélules/ CELLCEPT® 500 mg, comprimés CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ROCHE Service d'Information Médicale et Pharmaceutique Tel : 01 47 61 47 61
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Pharmacovigilance & Information Médicale N° Vert : 0800 455 799
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 250 mg, gélule	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et Pharmacovigilance N° Vert : 0800 394 000 (métropole) 0800 626 626 (DOM TOM)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 MG, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 MG, comprimé pelliculé	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance N° Vert : 0 800 513 411
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 500 mg, comprimé pelliculé	ZYDUS FRANCE Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 01 41 19 18 50

Les documents de minimisation du risque sont téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur les sites du Laboratoire Roche et des laboratoires de médicaments génériques.

* Références :

- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, Doria C, McGrory CH, Armenti VT. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Cos Clin Transpl.* 2009;103-22.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A.* 2012 Mar;158A(3):588-96.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 2006 Dec 27;82(12):1698-702