A L ATTN DU OU DES DR(S) : FONT MASSIP

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2015

Mycophénolate mofétil (CellCept®), ses génériques et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : Risque important de tératogénicité - Nouvelles mesures de prévention de la grossesse pour les femmes et les hommes

Information destinée aux praticiens de ville et hospitaliers : chirurgiens cardio-thoraciques, chirurgiens viscéraux digestifs, cardiologues, pneumologues, néphrologues, gastroentérologues, urologues, spécialistes de médecine interne, rhumatologues, dermatologues, neurologues anesthésistes-réanimateurs, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché du mycophénolate mofétil (CellCept®), de ses génériques et de l'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique (Myfortic®) souhaitent vous informer du renforcement des mesures de prévention de la grossesse lors de l'utilisation de ces spécialités. L'acide mycophénolique est la forme pharmacologique active du mycophénolate mofétil et du mycophénolate sodique.

Résumé

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Il augmente le risque d'avortements spontanés (rapportés chez 45 à 49% des femmes enceintes exposées) et de malformations congénitales (rapportées chez 23 à 27% des naissances vivantes chez les femmes exposées pendant la grossesse) en cas d'exposition au cours de la grossesse. Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription chez les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs.

Les nouvelles contre-indications présentées ci-dessous seront ajoutées en rubrique 4.3 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- Le mycophénolate est contre-indiqué:
  - pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe ;
  - chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces[1] ;
  - en l'absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse.

De plus :

- Les médecins doivent s'assurer que les patients femmes et hommes traités par mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de suspicion de grossesse.
- Un matériel éducationnel à l'attention des professionnels de santé et des patients sera mis à disposition.

Mise en garde sur les utilisations hors-AMM

Par ailleurs, il a été mis en évidence en France une utilisation non négligeable du mycophénolate dans des indications thérapeutiques non conformes à l'AMM et dont le rapport bénéfice/risque n'est par conséquent pas connu. Dans ce contexte, l'attention des professionnels de santé est attirée sur le risque majeur de tératogénicité et sur la nécessité d'exclure toute utilisation du mycophénolate dans des indications non validées par l'AMM.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

[1] : Ceci figure déjà en contre-indication dans le RCP de Myfortic®

Vigilances additionnelles avant, pendant et après un traitement

Instructions additionnelles sur les tests de grossesse

Avant de débuter un traitement par mycophénolate, les femmes en âge de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Deux tests de grossesse sanguin ou urinaire, avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sont recommandés; le deuxième test doit être réalisé dans les 8 à 10 jours après le premier et immédiatement avant de débuter le mycophénolate. Des tests de grossesse doivent être répétés 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. En cas de grossesse, les patientes doivent être averties de ne pas interrompre leur traitement par elle-même et de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin.

Consignes relatives à la contraception chez les femmes et les hommes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement par mycophénolate, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement.

En raison du potentiel génotoxique du mycophénolate, il est recommandé aux hommes sexuellement actifs (dont ceux ayant eu une vasectomie) d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients, d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate par le partenaire masculin.

Précautions additionnelles vis-à-vis du don du sang/de sperme

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

Informations complémentaires

Les recommandations ci-dessus découlent d'une revue cumulative des anomalies congénitales rapportées avec le mycophénolate. Cette analyse a confirmé que le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme et a mis en évidence une augmentation du taux de malformations congénitales et d'avortements spontanés associés au mycophénolate en comparaison à d'autres médicaments :

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

Les malformations les plus fréquemment rapportées (y compris des malformations multiples) sont les suivantes:

- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe ;
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire;
- Malformations faciales telles que fente labiale, fente palatine, micrognatie, hypertélorisme des orbites ;
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes) ;
- 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.

Matériel éducationnel

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettrons à disposition des professionnels de santé et des patients un matériel éducationnel visant à renforcer le message d'alerte sur la tératogénicité du mycophénolate, fournir des recommandations sur la contraception avant, pendant et après le traitement et insister sur la nécessité d'effectuer des tests de grossesse. Une information complète sur le risque de tératogénicité et les mesures de prévention de la grossesse doit être fournie par le médecin aux patient(e)s concerné(e)s.

Ces informations seront implémentées dans le RCP des spécialités à base de mycophénolate. Les informations complètes sur les spécialités à base de mycophénolate et leurs effets indésirables se trouvent dans le RCP et la notice disponibles sur le site de la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/).

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de mycophénolate mofétil ou de mycophénolate sodique, vous pouvez contacter les laboratoires exploitant les autorisations de mises sur le marché (AMM) des différentes spécialités concernées (voir le tableau ci-dessous).

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
CELLCEPT® 1 g/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 Tél : 01.47.61.47.61
MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales - Tél : 01 55 47 66 00
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg et 500 mg, gélule	ACCORD HEALTHCARE France SAS Information Médicale et Pharmaceutique - Tél. : +33 362 138 405
MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 500 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUES Pharmacovigilance & Information Médicale - Tél : 04 72 71 63 97
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0811 907 917
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé	EG LABO Pharmacovigilance Et Information Médicale - Tél: 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
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 : 0 800 394 00 (métropole) / 0 800 626 626 (DOM TOM)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 MG, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 MG, comprimé pelliculé	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0800 513 411
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg, gélule	ZYDUS FRANCE Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 41 19 18 50

Nous vous remercions de bien vouloir prendre en compte cette information.