Myfortic

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myfortic 360 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :
Lactose: 90 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.
Comprimé pelliculé ovaloïde, de couleur orange/rouge pâle et portant l'inscription "CT" d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myfortic est indiqué pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant subi une transplantation rénale allogénique, en association avec la ciclosporine et les corticostéroïdes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Myfortic doit être instauré et suivi par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge de patients transplantés.

Posologie

La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1 440 mg). Cette dose de mycophénolate sodique correspond à une dose de 1 g de mycophénolate mofétil (MMF) deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), en termes de teneur en acide mycophénolique (AMP).

Pour toute information supplémentaire concernant les doses thérapeutiques correspondantes de mycophénolate sodique et de mycophénolate mofétil, voir rubriques 4.4 et 5.2.

Chez les patients *de novo*, il faut instaurer le traitement par Myfortic dans les 72 heures suivant la transplantation.

Population spéciale
Population pédiatrique
Les données disponibles sont insuffisantes pour garantir l'efficacité et la sécurité de Myfortic chez les enfants et les adolescents. Les données pharmacocinétique disponibles sont limitées chez les enfants ayant subi une transplantation rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés
Chez les patients âgés, la dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Chez les patients présentant un retard post-opératoire de reprise de fonction du greffon rénal, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (voir rubrique 5.2).
Il faut surveiller attentivement les patients ayant une insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) et la dose quotidienne de Myfortic ne doit pas dépasser 1 440 mg.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant subi une transplantation rénale et ayant une insuffisance hépatique sévère.

Traitement pendant les épisodes de rejet
Le rejet de la greffe rénale n'induit aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (AMP) ; il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ni d'interrompre le traitement par Myfortic.

Mode d'administration

Myfortic peut se prendre avec ou en dehors des repas. Les patients peuvent choisir l'une ou l'autre option mais doivent ensuite toujours prendre le médicament selon l'option choisie (voir rubrique 5.2).

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage entérique il ne faut pas écraser les comprimés de Myfortic.
Lorsqu'il est nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, il faut éviter l'inhalation de la poudre et un contact direct de la poudre avec la peau ou les membranes muqueuses. En cas de contact, laver abondamment à l'eau et au savon ; rincer les yeux à l'eau claire. Cela est dû aux effets tératogènes du mycophénolate.

4.3 Contre-indications

Myfortic est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique, au mycophénolate mofétil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Myfortic est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas des méthodes de contraception très efficaces.

Le traitement avec Myfortic ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer, sans obtention d'un résultat de test de grossesse afin d'éviter toute utilisation accidentelle pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf dans les situations dans lesquelles aucun autre traitement n'est disponible pour prévenir le rejet d'organe (voir rubrique 4.6).

Myfortic est contre-indiqué chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur à base d'associations de médicaments (incluant Myfortic) présentent un risque accru de

développer des lymphomes et d'autres tumeurs malignes, en particulier au niveau de la peau (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 agent spécifique. En guise de recommandation générale visant à minimiser le risque de cancer cutané, il faut limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV en portant des vêtements protecteurs et en utilisant une crème solaire à indice de protection élevé.

Il faut informer les patients traités par Myfortic qu'ils doivent rapporter immédiatement tout signe d'infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou toute autre manifestation de dépression médullaire.

Les patients traités par immunosuppresseurs (incluant Myfortic) présentent un risque accru d'infections opportunistes (bactéries, fongiques, virales et à protozoaires), d'infections fatales et de septicémie (voir rubrique 4.8). Les infections opportunistes incluent une néphropathie à virus BK et une leucoencéphalopathie multifocale progressive causée par le virus JC (LMP). Ces infections sont souvent associées à une charge immunosuppressive totale élevée et peuvent donner lieu à des affections sévères ou fatales que les médecins doivent envisager dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant 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 accompagnée d'infections récidivantes ont été signalés chez des patients traités par le Myfortic associé à d'autres immunosuppresseurs. Dans certains de ces cas, le remplacement des dérivés de l'AMP par un autre immunosuppresseur a entraîné le retour à la normale des taux sériques d'IgG. Les immunoglobulines sériques doivent être dosées chez les patients sous Myfortic présentant des infections récidivantes. En présence d'une hypogammaglobulinémie prolongée ayant un retentissement clinique, des mesures cliniques appropriées doivent être envisagées en tenant compte de l'effet cytostatique puissant de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchectasie accompagnée d'infections récidivantes ont été signalés chez des patients traités par le Myfortic associé à d'autres immunosuppresseurs. Dans certains de ces cas, le remplacement des dérivés de l'AMP par un autre immunosuppresseur a entraîné une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchectasie peut être lié à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur les poumons. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont également été signalés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de mener des investigations en cas de symptômes pulmonaires persistants tels que toux et dyspnée, afin de rechercher tout signe de pneumopathie interstitielle sous-jacente.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC) ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, y compris le dérivé de l'acide mycophénolique (AMP) Myfortic et le mycophénolate mofétil (MMF). Il est recommandé de surveiller les patients infectés à la recherche de tout signe clinique et résultat d'analyse indicateur d'une infection active par le VHB ou le VHC.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés de l'AMP (incluant le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique) en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel les dérivés de l'AMP induisent 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 (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités par Myfortic, il faut surveiller l'apparition de dyscrasie sanguine (p.ex. une neutropénie ou une anémie – voir rubrique 4.8) pouvant être associée au traitement par AMP lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une association de ces diverses causes.
Chez les patients traités par Myfortic, il faut contrôler la formule sanguine complète chaque semaine pendant le premier mois du traitement, deux fois par mois pendant le second et le troisième mois, puis une fois par mois durant la première année.
Si une dyscrasie sanguine se développe (p.ex. une neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10^3/µl ou une anémie), il peut s'avérer adéquat d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Myfortic.

Il faut informer les patients que les vaccinations peuvent être moins efficaces pendant le traitement par AMP et qu'il faut éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).
La vaccination antigrippale peut s'avérer bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination antigrippale.

Etant donné que les dérivés de l'AMP ont été associés à une incidence accrue d'effets indésirables digestifs, incluant des cas peu fréquents d'ulcération, d'hémorragie et de perforation gastro-intestinale, il faut administrer Myfortic avec prudence chez les patients ayant une pathologie digestive active sévère.

Il est conseillé de ne pas administrer Myfortic simultanément avec l'azathioprine, car l'administration concomitante de ces médicaments n'a pas été évaluée.

En raison de leurs profils pharmacocinétiques différents, l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) et le mycophénolate mofétil ne doivent pas être considérés comme étant interchangeables ou remplaçables.
On a administré Myfortic en association avec des corticostéroïdes et la ciclosporine.

L'expérience est limitée concernant son utilisation concomitante avec des thérapies d'induction telles que les globulines anti-T-lymphocytaires ou le basiliximab. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Myfortic avec d'autres agents immunosuppresseurs (par exemple, le tacrolimus) n'ont pas été étudiées.

L'administration concomitante de Myfortic et de médicaments interférant avec la circulation entérohépatique (par exemple, la colestyramine ou le charbon activé) peut donner lieu à une exposition systémique à l'AMP inférieure au niveau d'exposition thérapeutique et à une réduction de l'efficacité.

Myfortic est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il faut donc en éviter l'utilisation chez les patients ayant un déficit héréditaire rare en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) tel que les syndromes de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller.

Il ne faut pas instaurer une thérapie par Myfortic tant qu'un test de grossesse négatif n'a pas été obtenu. Il faut utiliser une contraception efficace avant le début de la thérapie par Myfortic, pendant la thérapie et pendant les six semaines suivant l'arrêt de la thérapie (voir rubrique 4.6).

Effets tératogènes
Le mycophénolate est un agent tératogène puissant chez l'homme. Des cas de fausses couches (taux de 45 à 49 %) et de malformations congénitales (taux estimé de 23 à 27 %) ont été rapportés suite à une exposition au mycophénolate mofétil pendant la grossesse. En conséquence, Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf dans les situations dans lesquelles aucun autre traitement n'est disponible pour prévenir le rejet d'organe. Les patientes en âge de procréer doivent être informés des risques et suivre les recommandations fournies à la rubrique 4.6. (p.ex. méthodes contraceptives, tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement par Myfortic. Les médecins doivent s'assurer que les femmes prenant le mycophénolate soient conscients du risque de nocivité pour le bébé, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace et de la nécessité

de consulter immédiatement leur médecin en cas de possibilité de grossesse.

Contraception (voir rubrique 4.6)
Compte-tenu des données cliniques robustes montrant qu'il y a un risque élevé d'avortements spontanés et de malformations congénitales lorsque le mycophénolate mofétil est utilisé au cours de la grossesse, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant de commencer le traitement par Myfortic, pendant le traitement et pendant six semaines après l'arrêt du traitement, sauf si l'abstinence est la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est privilégiée 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.

Documents éducatifs
Afin d'aider les patients à éviter toute exposition du fœtus au mycophénolate et de fournir des informations de sécurité d'emploi supplémentaires importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des documents éducatifs aux professionnels de santé. Les documents éducatifs renforceront les avertissements concernant le caractère tératogène du mycophénolate, fourniront des conseils sur la contraception avant le début du traitement ainsi que des recommandations concernant la nécessité des tests de grossesse. Le médecin devra fournir aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes, des informations complètes concernant le risque tératogène et les mesures de prévention de grossesse.

Précautions supplémentaires
Les patients ne doivent pas faire don de leur sang pendant le traitement ni pendant au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Les hommes ne doivent pas faire don de leur sperme pendant le traitement ni pendant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Myfortic contient du sodium. Ce médicament contient 26 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Excipients à effet notoire
Myfortic contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

On a rapporté les interactions suivantes entre l'AMP et d'autres médicaments :

Aciclovir et ganciclovir
Le potentiel de myélosuppression n'a pas été étudié chez les patients recevant Myfortic avec l'aciclovir ou le ganciclovir. On peut s'attendre à une augmentation des taux de MPAG (dérivé glucuroconjugué de l'acide mycophénolique) et d'aciclovir/ganciclovir lorsqu'on administre simultanément l'aciclovir/le ganciclovir en même temps que Myfortic, résultant probablement d'une compétition au niveau de la voie de sécrétion tubulaire.
Chez les patients ayant une fonction rénale normale, les modifications de la pharmacocinétique du MPAG ne sont probablement pas cliniquement significatives. En cas d'insuffisance rénale, il existe une possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir/ganciclovir ; il faut suivre les recommandations de posologie pour l'aciclovir/ganciclovir et surveiller attentivement les patients.

Agents gastroprotectifs :

Antiacides à base de magnésium et d'aluminium :
Lorsqu'on administre simultanément une dose unique d'antiacides à base de magnésium / d'aluminium et Myfortic, on a observé une réduction de l'ASC et de la C_{max} de l'AMP d'environ respectivement 37 % et 25 %. On peut utiliser des antiacides à base de magnésium/d'aluminium de manière intermittente pour le traitement de dyspepsies occasionnelles.
Néanmoins, l'utilisation chronique et quotidienne d'antiacides à base de magnésium / d'aluminium avec Myfortic est déconseillée en raison du risque de réduction de l'exposition à l'acide mycophénolique et de l'efficacité.

Inhibiteurs de la pompe à protons :
Chez des volontaires sains aucun changement au niveau de la pharmacocinétique de l'AMP n'a été observé après l'administration concomitante de Myfortic et pantoprazole 40 mg deux fois par jour durant les quatre jours précédents.

Contraceptifs oraux
Les études d'interaction n'ont indiqué aucune interaction entre le MMF et les contraceptifs oraux. En raison du profil métabolique de l'AMP, on ne s'attend à l'existence d'aucune interaction entre Myfortic et les contraceptifs oraux.

Colestyramine et médicaments se liant aux acides biliaires
La prudence est de rigueur lorsqu'on administre simultanément des médicaments ou des thérapies pouvant se lier aux acides biliaires, par exemple les résines échangeuses d'anions ou le charbon oral activé, en raison du risque de diminution de l'exposition à l'AMP et donc de l'efficacité de Myfortic.

Ciclosporine
Lors des études réalisées chez des patients ayant subi une transplantation rénale, l'administration de Myfortic à l'état d'équilibre ne modifiait pas la pharmacocinétique de la ciclosporine. Lorsqu'on l'administre simultanément avec le mycophénolate mofétil, on sait que la ciclosporine diminue l'exposition à l'AMP. Lorsqu'on l'administre simultanément avec Myfortic, la ciclosporine peut également diminuer les concentrations d'AMP (d'environ 20 %, par extrapolation à partir des données concernant le mycophénolate mofétil), mais on ignore l'importance exacte de cette réduction car cette interaction n'a pas été étudiée. Néanmoins, étant donné que des études d'efficacité ont été réalisées en association avec la ciclosporine, cette interaction ne modifie pas la posologie recommandée de Myfortic. En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement par ciclosporine, il faut réévaluer la posologie de Myfortic en fonction du traitement immunosuppresseur.

Tacrolimus
Lors d'une étude croisée réalisée avec la calcineurine chez des patients stabilisés ayant subi une transplantation rénale, on a mesuré la pharmacocinétique de Myfortic à l'état d'équilibre pendant le traitement par Neoral et par tacrolimus. L'ASC moyenne de l'AMP était 19 % plus élevée (IC à 90 % : -3, +47), tandis que l'ASC moyenne du MPAG était environ 30 % plus faible (IC à 90 % : 16, 42) pendant le traitement par tacrolimus, par rapport au traitement par Neoral. De plus, la variabilité interindividuelle de l'ASC de l'AMP était deux fois plus importante lorsqu'on passait d'un traitement par Neoral à un traitement par tacrolimus. Les médecins doivent noter cette augmentation tant de l'ASC de l'AMP que de la variabilité, et il faut effectuer les ajustements de la posologie de Myfortic en fonction de la situation clinique. Il faut appliquer une surveillance clinique étroite lorsqu'on planifie de passer d'un traitement par inhibiteur de la calcineurine à un autre traitement.

Vaccins vivants atténués
Il ne faut pas administrer de vaccins vivants aux patients ayant une altération de la réponse immunitaire. La réponse par anticorps aux autres vaccins peut diminuer.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Grossesse
Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'aucun autre traitement adapté ne soit disponible 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.

Il convient d'informer les patientes en âge de procréer du risque accru de fausses couches et de malformations congénitales au début du traitement et de les conseiller concernant la prévention et la planification des grossesses.

Avant de commencer le traitement par Myfortic, il est recommandé que les femmes en âge de procréer doivent disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml afin d'exclure toute exposition accidentelle de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débuter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Les tests de grossesse doivent être répétés selon les besoins cliniques (p. ex. après un oubli de contraception signalé). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent immédiatement consulter 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 fausses couches ont été rapportées chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparativement à un taux rapporté compris entre 12 et 33 % chez les patientes ayant reçu une transplantation d'organe solide traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.
- Au vu des rapports publiés, des malformations ont été observées pour 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (contre 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population globale et environ 4 à 5 % des naissances vivantes chez les receveuses de transplantation d'organe traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, y compris des malformations multiples, ont été observées dans le cadre de la pharmacovigilance chez les enfants de patients exposés au Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse. Les malformations suivantes ont été les malformations les plus fréquemment rapportées :

- anomalies de l'oreille (p. ex. malformation ou absence de l'oreille externe), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;
- malformations du visage, telles que fente labiale, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme orbital ;
- anomalies de l'œil (p. ex. colobome) ;
- cardiopathie congénitale, telle que communications interauriculaire et interventriculaire ;
- malformations des doigts (p. ex. polydactylie, syndactylie) ;
- malformations trachéo-œsophagiennes (p. ex. atrésie de l'œsophage) ;
- malformations du système nerveux, telles que spina-bifida ;
- anomalies rénales.

En outre, des cas isolés des malformations suivantes ont été rapportés :

- microphtalmie ;
- kyste congénital du plexus choroïde ;
- agénésie du septum pellucidum ;
- agénésie du nerf olfactif.

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

Hommes
Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.
L'AMP est un puissant tératogène. Il n'est pas établi si l'AMP est présent dans le sperme. Les données issues des études effectuées chez l'animal montrent que la quantité maximale d'AMP susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un quelconque effet. Il a été démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'homme mais avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.
Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution suivantes : il est conseillé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Les patients en âge de procréer doivent être informés des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant et ils doivent en discuter avec un professionnel de santé qualifié.

Allaitement
Des données limitées ont montré que l'acide mycophénolique était excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables sévères liés à l'AMP chez les enfants allaités, Myfortic est contre-indiqué chez les femmes allaitantes.

Fertilité
On n'a pas mené d'études spécifiques avec Myfortic chez l'être humain pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude portant sur la fertilité des rats mâles et femelles, on n'a pas observé d'effets jusqu'à une dose de respectivement 40 mg/kg et 20 mg/kg (voir rubrique 5.3).

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

Myfortic a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants incluent les réactions médicamenteuses indésirables rapportées lors des études cliniques.

Tumeurs malignes
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur à base d'une association de médicaments, incluant l'AMP, présentent un risque accru de développer des lymphomes et d'autres tumeurs malignes, en particulier au niveau de la peau (voir rubrique 4.4). Une pathologie lymphoprolifération ou un lymphome se sont développés chez 2 patients *de novo* (0,9 %) et 2 patients sous traitement d'entretien (1,3 %) recevant Myfortic pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Des carcinomes cutanés autres que des mélanomes sont survenus chez 0,9 % des patients *de novo* et 1,8 % des patients sous traitement d'entretien recevant Myfortic pendant une durée allant jusqu'à 1 an ; d'autres types de tumeurs malignes sont survenus chez 0,5 % des patients *de novo* et 0,6 patients sous traitement d'entretien.

Infections opportunistes
Tous les patients transplantés présentent un risque accru d'infections opportunistes ; ce risque augmentait avec la charge immunosuppressive totale (voir rubrique 4.4). Au cours des études cliniques contrôlées réalisées chez des patients ayant subi une transplantation rénale suivis pendant 1 an, les infections opportunistes les plus fréquemment observées chez les patients *de novo* ayant subi une transplantation rénale et recevant Myfortic avec d'autres immunosuppresseurs, étaient les infections à cytomégalovirus (CMV), les candidoses et les infections à herpès simplex. On a rapporté des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie) chez 21,6% des patients *de novo* ayant subi une transplantation rénale et chez 1,9 % des patients sous traitement d'entretien.

Patients âgés
Les patients âgés peuvent généralement présenter un risque accru de réactions médicamenteuses indésirables en raison de l'immunosuppression.

Autres réactions médicamenteuses indésirables
Le tableau 1 ci-dessous contient les réactions médicamenteuses indésirables éventuellement ou probablement liées au traitement par Myfortic et rapportées soit lors d'études cliniques contrôlées réalisées chez des patients ayant subi une transplantation rénale, au cours desquelles on a administré Myfortic en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticostéroïdes à une dose de 1 440 mg/jour pendant 12 mois, soit d'après les données post-commercialisation. Ce tableau est rédigé conformément à la convention MedDRA, par classes de systèmes d'organes.

Les réactions indésirables sont classées selon les catégories suivantes :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infections virales, bactériennes et fongiques
Fréquent :	Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie
Peu fréquent :	Infections de plaies, septicémie*, ostéomyélite*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent :	Papillome cutané*, épithélioma basocellulaire*, sarcome de Kaposi*, trouble lymphoprolifératif, épithélioma spinocellulaire*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Leucopénie
Fréquent :	Anémie, thrombocytopénie
Peu fréquent :	Lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :	Réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent :	Hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie
Fréquent :	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent :	Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie

Affections psychiatriques

Très fréquent :	Anxiété
Peu fréquent :	Rêves anormaux*, perception délirante*, insomnie*

Affections du système nerveux

Fréquent :	Vertiges, céphalées
Peu fréquent :	Tremblements

Affections oculaires

Peu fréquent :	Conjonctivite*, vision trouble*

Affections cardiaques

Peu fréquent :	Tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Affections du système vasculaire

Très fréquent :	Hypertension
Fréquent :	Hypotension
Peu fréquent :	Lymphocèle*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent :	Toux, dyspnée
Peu fréquent :	Pneumopathie interstitielle, congestion pulmonaire*, respiration sifflante*, œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	Diarrhée
Fréquent :	Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, nausées, vomissements
Peu fréquent :	Sensibilité abdominale, hémorragie gastro-intestinale, éructations, haleine fétide*, iléus*, ulcération des lèvres*, œsophagite*, sub-iléus*, coloration anormale de la langue*, sécheresse buccale*, reflux gastro-œsophagien*, hyperplasie gingivale*, pancréatite, obstruction du canal parotidien*, ulcère peptique*, péritonite*

Affections hépatobiliaires

Fréquent :	Anomalies des tests hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent :	Acné, prurit
Peu fréquent :	Alopécie

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent :	Arthralgie

Fréquent :	Myalgie
Peu fréquent :	Arthrite*, douleur dorsale*, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Augmentation des taux sanguins de créatinine
Peu fréquent :	Hématurie*, nécrose rénale tubulaire*, rétrécissements urétrales
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Impuissance*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Asthénie, fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Peu fréquent :	Maladie de type grippal, œdème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, faiblesse*
Traumatismes, intoxication et complications	
Peu fréquent :	Contusion*

* effet uniquement rapporté chez un patient (sur 372).

Remarque : les patients ayant subi une transplantation rénale ont été traités au moyen d'une dose de 1 440 mg de Myfortic par jour, pendant une durée allant jusqu'à un an. On observait un profil similaire dans la population *de novo* et dans la population sous traitement d'entretien, même si l'incidence tendait à être plus faible chez les patients sous traitement d'entretien.

Réactions indésirables identifiées après commercialisation :

Troubles du sang et du système lymphatique : Agranulocytose
Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

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

Les autres réactions indésirables suivantes sont attribuées aux composés dérivés de l'acide mycophénolique (incluant le MMF) et sont considérées comme étant un effet de classe :

Infections et infestations:
Infections sévères et potentiellement fatales, incluant méningite, endocardite infectieuse, tuberculose et infection par mycobactéries atypiques. Chez des patients traités par immunosuppresseurs (incluant Myfortic), on a rapporté des cas d'infections par virus BK associés à une néphropathie, ainsi que des cas d'infections par virus JC associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Neutropénie, pancytopénie.
Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés de l'AMP (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire :
Une hypogammaglobulinémie a été signalée chez des patients sous Myfortic associé à d'autres immunosuppresseurs.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont été signalés chez des patients traités par Myfortic associé à d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchectasie ont également été signalés avec l'utilisation d'autres immunosuppresseurs.

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

Affections gastro-intestinales :
Colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcères gastriques, ulcères duodénaux.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :
Des cas de fausses couches ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate principalement pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Affections congénitales :
Des malformations congénitales ont été observées dans le cadre de la pharmacovigilance chez les enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.6).

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 :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il y a eu des rapports faisant état de surdosages intentionnels ou accidentels avec Myfortic, mais les patients n'ont pas tous présenté des effets indésirables liés au produit.
Dans les cas de surdosage où des effets indésirables ont été rapportés, les effets observés faisaient partie du profil de sécurité connu de la classe (principalement des dyscrasies sanguines, un sepsis…) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Même si l'on peut utiliser la dialyse pour éliminer le métabolite inactif MPAG, il ne faut pas s'attendre à ce qu'elle élimine les quantités cliniquement significatives de la fraction active AMP. Ceci est largement dû au taux de liaison très élevé de l'AMP aux protéines plasmatiques, de 97 %. En interférant avec la circulation entérohépatique de l'AMP, les résines échangeuses d'anions telles que la colestyramine peuvent réduire l'exposition systémique à l'AMP.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, code ATC : L04AA06.

L'AMP est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), et inhibe donc la voie *de novo* de la synthèse des nucléotides à base de guanine, sans incorporation dans l'ADN. Vu que la prolifération des lymphocytes B et T dépend essentiellement de la synthèse *de novo* des purines, contrairement à d'autres types de cellules qui peuvent utiliser des voies de secours, l'AMP exerce des effets cytostatiques plus puissants sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après une administration orale, le mycophénolate sodique est totalement absorbé. En raison de son enrobage entérique, le temps d'obtention des concentrations maximales (T_{max}) de l'AMP était d'environ 1,5 à 2 heures. Environ 10 % de tous les profils pharmacocinétiques déterminés le matin présentaient un allongement du T_{max}, pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, sans aucun impact prévisible sur l'exposition globale quotidienne (sur 24 heures) à l'AMP.

Chez les patients stabilisés ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, l'absorption gastro-intestinale de l'AMP était de 93 % et la biodisponibilité absolue était de 72 %. La pharmacocinétique de Myfortic est proportionnelle à la dose et linéaire pour l'intervalle de doses étudié, c.-à-d. de 180 à 2 160 mg.

Par rapport à la situation à jeun, l'administration d'une dose unique de 720 mg de Myfortic avec un repas riche en graisses (55 g de graisses, 1 000 calories) n'exerçait aucun effet sur l'exposition systémique à l'AMP (ASC), qui représente le paramètre pharmacocinétique d'efficacité le plus pertinent. Néanmoins, on observait une réduction de 33 % des concentrations maximales d'AMP (C_{max}). De plus, le T_{lag} et le T_{max} étaient retardés

d'en moyenne 3 à 5 heures, avec plusieurs patients ayant un T_{max} > 15 heures. La prise de nourriture peut donner lieu à un chevauchement de l'absorption d'une prise à l'autre, mais cet effet ne s'est pas avéré cliniquement significatif.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre de l'AMP est de 50 litres. Tant l'acide mycophénolique que le dérivé glucuroconjugué de l'acide mycophénolique se lient fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison aux protéines plasmatiques de respectivement 97 % et 82 %). Les concentrations d'AMP libre peuvent augmenter en cas de réduction des sites de liaison protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments se liant fortement aux protéines). Cela peut induire chez les patients un risque accru d'effets indésirables liés à l'AMP.

Biotransformation
L'AMP est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase pour former le dérivé glucuroconjugué phénolique de l'AMP, le dérivé glucuroconjugué de l'acide mycophénolique (MPAG). Le MPAG est le métabolite principal de l'AMP et il est dénué d'activité biologique. Chez les patients stabilisés ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, environ 28 % de la dose orale de Myfortic sont transformés en MPAG par l'intermédiaire d'un métabolisme présystémique. La demi-vie du MPAG est plus longue que celle de l'AMP et est d'environ 16 heures. Sa clairance est de 0,45 l/h.

Excrétion
La demi-vie de l'AMP est d'environ 12 heures et la clairance est de de 8,6 l/h. Même si des quantités négligeables d'AMP (< 1,0 %) sont présentes dans les urines, la majeure partie de l'AMP s'élimine par voie urinaire sous forme de MPAG. Le MPAG sécrété dans la bile est disponible pour une déconjugaison par la flore intestinale. L'AMP résultant de cette déconjugaison peut alors être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après l'administration de Myfortic, on peut mesurer un second pic de concentrations de l'AMP, ce qui exprime bien la réabsorption de l'AMP déconjugué. Il y a une grande variabilité des concentrations résiduelles d'AMP, inhérente aux préparations d'AMP. Des concentrations résiduelles matinales élevées ont été observées chez environ 2 % des patients traités par Myfortic. Sur base des résultats du programme clinique global, une valeur AUC constante peut être attendue si les recommandations de dose sont suivies.

Pharmacocinétique chez des patients ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine
Le tableau 2 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens pour l'AMP, après l'administration de Myfortic. Au cours de la phase précoce suivant la transplantation, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'AMP équivalaient à environ la moitié des valeurs mesurées six mois après la transplantation.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) pour l'AMP, après une administration orale de Myfortic à des patients ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine

Adulte Administration chronique répétée d'une dose de 720 mg deux fois par jour **(Etude ERLB 301)** n=48	**Dose**	**T_{max} * (h)**	**C_{max} (µg/ml)**	**ASC 0-12 (µg x h/ml)**
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)
Adulte Administration chronique répétée d'une dose de 720 mg deux fois par jour 18 mois après la transplantation **(Etude ERLB 302)** n=18	**Dose**	**T_{max} * (h)**	**C_{max} (µg/ml)**	**ASC 0-12 (µg x h/ml)**
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Enfant Dose unique de 450 mg/m^2 **(Etude ERL 0106)** n=16	**Dose**	**T_{max} * (h)**	**C_{max} (µg/ml)**	**ASC o-∞ (µg x h/ml)**
	450 mg/m^2	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* valeurs médianes

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de l'AMP paraissait inchangée pour les cas allant d'une fonction rénale normale à l'absence de fonction rénale. Par contre, l'exposition au MPAG augmentait avec l'altération de la fonction rénale ; l'exposition au MPAG était environ 8 fois plus élevée en cas d'anurie. La clairance de l'AMP tout comme celle du MPAG n'était pas influencée par l'hémodialyse. Les concentrations d'AMP libre peuvent également augmenter de manière significative en cas d'insuffisance rénale. Cela peut être induit par une réduction de la liaison de l'AMP aux protéines plasmatiques en présence de taux élevés d'urée sanguine.

Insuffisance hépatique
Chez des volontaires atteints d'une cirrhose alcoolique, les processus de glucuroconjugaison hépatique de l'AMP étaient relativement inchangés

malgré l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une pathologie hépatique sur ce processus dépendent probablement du type de l'affection. Néanmoins, une pathologie hépatique s'accompagnant d'une atteinte biliaire prédominante (tels qu'une cirrhose biliaire primitive) peut exercer un effet différent.

Population pédiatrique et adolescents
Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation de Myfortic chez les enfants et les adolescents.
Dans le Tableau 2 ci-dessus, les paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) de l'AMP sont présentés pour des enfants (âgés de 5 à 16 ans) stabilisés ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine. A une dose de 450 mg/m², l'ASC moyenne de l'AMP était similaire à celle mesurée chez des adultes recevant 720 mg de Myfortic. La clairance apparente moyenne de l'AMP était d'environ 6,7 l/h/m².

Sexe
Il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les sexes concernant la pharmacocinétique de Myfortic.

Patients âgés
La pharmacocinétique n'a pas été formellement étudiée chez les patients âgés. L'exposition à l'AMP ne semble pas se modifier de manière cliniquement significative avec l'âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité en administration répétée réalisées avec le mycophénolate sodique chez le rat et la souris, les systèmes hématopoïétique et lymphoïde étaient les principaux organes atteints. Une anémie aplasique régénérative a été identifiée comme étant une toxicité dose-limitante chez des rongeurs exposés à l'AMP. L'évaluation des myélogrammes a révélé une nette diminution des cellules érythroïdes (érythroblastes et normoblastes polychromatiques) et une augmentation de volume dose-dépendante de la rate, ainsi qu'une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire. Ces effets survenaient à des niveaux d'exposition systémique égaux ou inférieurs à l'exposition clinique produite par la dose recommandée de 1,44 g de Myfortic/jour chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Chez le chien, on a observé des effets gastro-intestinaux à des niveaux d'exposition systémique égaux ou inférieurs à l'exposition clinique produite par les doses recommandées

Le profil de toxicité non clinique de l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) semble concorder avec les effets indésirables observés lors des études cliniques réalisés chez l'être humain, ce qui fournit à présent des données de sécurité plus pertinentes pour la population humaine (voir rubrique 4.8).

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 révélé que l'acide mycophénolique a le potentiel d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être associés au mode d'action pharmacodynamique de l'AMP, c.-à-d. à l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro* de détection des mutations géniques n'ont démontré aucune activité génotoxique.

L'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) n'induisait aucune tumeur chez le rat et la souris. La dose la plus élevée testée au cours des études de carcinogénicité réalisées chez l'animal, a produit une exposition systémique (ASC ou C_{max}) environ 0,6 à 5 fois supérieure à celle observée chez des patients ayant subi une transplantation rénale et traités par la dose clinique recommandée de 1,44 g/jour.

Chez le rat, l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) n'exerçait aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles, à des niveaux de doses auxquels on observait une toxicité générale et une toxicité embryonnaire.

Lors d'une étude de tératogenèse réalisée chez le rat avec l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) à une dose aussi faible que 1 mg/kg, on a observé des malformations chez les descendants, incluant 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 de Myfortic/jour (voir rubrique 4.6).

Dans une étude de développement pré- et postnatale chez des rats, l'acide mycophénolique (sous forme de mycophénolate sodique) causait des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez des femelles et séparation préputiale chez les mâles) à la dose la plus élevée de 3 mg/kg, qui provoquait également des malformations.

L'acide mycophénolique (sous forme de mycophénolate sodique) a démontré un potentiel phototoxique dans un test de phototoxicité 3T3 RNU *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Amidon de maïs
Povidone
Crospovidone
Lactose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium.

Enrobage
Phtalate d'hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)

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 concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont emballés dans des plaquettes en polyamide/aluminium/PVC/aluminium de 10 comprimés par plaquette, avec 50, 100, 120 ou 250 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage entérique, il ne faut pas écraser les comprimés de Myfortic (voir rubrique 4.2).

L'acide mycophénolique a induit des effets tératogènes chez le rat et la souris (voir rubrique 4.6). Lorsqu'il s'avère nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, il faut éviter l'inhalation de la poudre ou un contact direct de la poudre avec la peau ou les membranes muqueuses.

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

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

Novartis Pharma NV/SA
Kouterveldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE272063 ;
LU: 2004030119

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

Date de première autorisation : 25 Avril 2005
Date de dernier renouvellement : 13 Juillet 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2026
Date d'approbation AFMPS : 06/2026