HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 25 mai 2016 a fait l'objet d'observations écrites examinées 22 juin 2016.

acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique

MYFORTIC 180 mg, comprimé gastro-résistant
B/120 (CIP : 34009 363 087 1 8)
MYFORTIC 360 mg, comprimé gastro-résistant
B/120 (CIP : 34009 363 091 9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	L04AA06 (immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**« 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.»**

AMM	10/10/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Rectificatif d'AMM du 08/01/2010 : Variation II-21 : Ajout des cas d'érythroblastopénies et des anomalies acquises de Pelgher-Huët dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP. Rectificatif d'AMM du 16/12/2010 : Variation II-27 : ajout des éruptions cutanées comme effet indésirable identifié depuis la mise sur le marché dans la rubrique 4.8 du RCP. Variation II-22 : ajout de l'information sur la variabilité des concentrations résiduelles de MPA dans la rubrique 5.2. du RCP suite aux résultats de l'étude de pharmacocinétique ERL080A2408. Rectificatif d'AMM du 13/03/2013 : Renouvellement quinquennal : ajout de la contre-indication chez les femmes qui allaitent et mise à jour de la section « grossesse » et ajout de données sur la tératogénicité dans la section « données de sécurité préclinique ». Variation IB/42 : Correction de la contre-indication chez les femmes en âge de procréer avec ajout de la précision « n'utilisant pas une méthode contraceptive hautement efficace » et mise à jour du tableau des effets indésirables en section 4.8 (changement de classe de systèmes d'organes de certains effets indésirables mais aucun nouvel effet indésirable) suite à l'évaluation du PSUR 7. Rectificatif d'AMM du 22/05/2015 : Variation II/50 : ajout de cas rapportés de réactivation d'hépatite B ou d'hépatite C et ajout de plusieurs effets indésirables dont l'ajout des cas d'agranulocytoses demandé suite à la revue du PSUR 7. Variation Ib/53 : ajout de deux effets indésirables (Hypogammaglobulinémie et bronchectasie) suite à une demande du PRAC. Rectificatif d'AMM du 3/03/2016 : Variation II/57 faisant suite à l'évaluation européenne des données concernant le risque de tératogénicité du mycophénolate. Parties mises à jour : posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, grossesse et allaitement, effets indésirables. Introduction d'un Plan de Gestion des Risques et de nouvelles mesures de minimisation du risque tératogène. Modification des conditions de prescription et de délivrance suite à la mise en place d'un Accord de soins.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle 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.

Classification ATC	2015	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs
	L04AA06	acide mycophénolique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/03/2010 (JO du 05/03/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 4 novembre 2009, la Commission a considéré que le SMR de MYFORTIC restait important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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.»

03.2 Posologie

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, voir rubriques 4.4 et 5.2.
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 (voir rubrique 5.2).
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. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante. Ceci est lié aux effets tératogènes du mycophénolate.

Population pédiatrique 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 (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 5.2).
Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) 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.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une étude de non-infériorité[1], ouverte, randomisée, ayant comparé chez 833 patients recevant une transplantation rénale, en termes « d'échecs de traitement à 12 mois » (critère principal composite : rejet aigu traité, perte de greffon ou décès) 3 groupes de traitement : évérolimus 1,5 mg/jour ou 3,0 mg/jour + basiliximab + ciclosporine à dose réduite ± corticoïdes versus acide mycophénolique 1,44g/jour + basiliximab + ciclosporine à dose Standard ± corticoïdes.
Les deux stratégies thérapeutiques à base d'évérolimus étaient considérées comme non-inférieures à la stratégie à base de mycophénolate sodique si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de taux d'échec entre les traitements était inférieure au seuil de non-infériorité de 10%.
La non-infériorité a été démontrée pour les deux stratégies thérapeutiques :
- Le taux d'échec dans le groupe évérolimus 1,5 mg/jour a été de 25,3% (70/277 patients) versus 24,2% dans le groupe mycophénolate sodique (67/277) soit une différence=1,1% ; IC95%=[−6,1-8,3].
- Le taux d'échec dans le groupe évérolimus 3,0 mg/jour a été de 21,9% (61/279) versus 24,2% dans le groupe mycophénolate sodique (67/277) soit une différence =-2,7% ; IC95% = [−9,3-4,7].

- Trois études[2,3,4] comparant différents schémas posologiques au schéma à dose standard, ces études n'apportent donc pas d'éléments supplémentaires permettant d'évaluer la valeur cette spécialité en termes d'efficacité, ces études ne seront pas présentées.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

[1] Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. Am J Transplant. 2010;10:1401-13.
[2] Arns W, Sommerer C, Glander P, Ariatabar T, Porstner M, May C et al. A randomized trial of intensified vs. standard dosing for enteric-coated mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients: results at 1 year. Clin Nephrol. 2013;79:421-31.
[3] Budde K, Tedesco-Silva H, Arns W, Shoker A, Zeier M, Klinger M et al. Improved rejection prophylaxis with an initially intensified dosing regimen of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients. Transplantation. 2011;92:321-7
[4] Thierry A, Mourad G, Büchler M, Kamar N, Villemain F, Heng AE et al. Steroid avoidance with early intensified dosing of enteric-coated mycophenolate sodium: a randomized multicentre trial in kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:3651-9

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PSUR couvrant la période du 01/11/2009 au 31/01/2014. Suite à l'évaluation du PSUR 8 finalisée le 30/04/2014, un PGR spécifique à la grossesse a été demandé par les autorités et a été soumis le 30 juillet 2014 à l'ANSM.
Depuis le 25 septembre 2012 un PGR a été mis en place aux Etats-Unis pour les médicaments à base de mycophénolate avec 3 objectifs : prévention des grossesses non prévues au cours d'un traitement par mycophénolate, recueil des données d'exposition au mycophénolate lors d'une grossesse, information des patientes sur les risques associés à un traitement par mycophénolate au cours d'une grossesse.

◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :
- dans la rubrique 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », en plus de l'ajout des informations sur le risque de tératogénicité, des précautions d'emploi en cas de bronchectasie, d'hypogammaglobulinémie, de réactivation des virus de l'hépatite B et C et d'érythroblastopénies ont été ajoutées.
- dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » : ajout des cas d'érythroblastopénies et des anomalies acquises de Pelgher-Huët, ajout des éruptions cutanées comme effet indésirable identifié depuis la mise sur le marché, ajout des cas de bronchectasie et d'hypogammaglobulinémie, ajout de données liées à la tératogénicité de MYFORTIC ainsi que d'un certain nombre d'autres effets indésirables.
- dans la rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout de l'absence d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons
- dans les rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.3 « contre-indications », et 4.6 « grossesse et allaitement » : mise à jour des données concernant le risque de tératogénicité, la fertilité, la grossesse et l'allaitement avec notamment l'ajout de nouvelles contre-indications chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception hautement efficace, en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe, l'ajout de nouvelles précautions d'emploi liés au risque de tératogénicité comme une contraception recommandée chez l'homme et chez sa partenaire féminine, une double contraception chez les femmes en âge de procréer, le fait que les patients traités par MYFORTIC ne doivent pas faire de dons de sang/sperme.
- dans la section rubrique 5.3 « données de sécurité préclinique » : ajout de données sur la tératogénicité ;
- Les conditions de prescription et délivrance ont été mises à jour suite à la mise en place d'un accord de soin. Il est désormais fait mention dans le RCP de l'élaboration de matériel éducationnel à destination des prescripteurs et des patients.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS, les ventes en ville en nombre de boites, de mars 2015 à février 2016, ont été de 13 335 boites de 180 mg et de 44 679 boites de 360 mg.

04.4 Stratégie thérapeutique[5,6]

La greffe rénale requiert un traitement immunosuppresseur à vie. La stratégie thérapeutique en traitement préventif du rejet de la greffe rénale repose généralement sur une bi- ou tri-thérapie avec ou sans traitement d'induction. Le choix des traitements immunosuppresseurs est

[5] Bertram L. Kasiske, Martin G. Zeier , Jeremy R. Chapman et al. KDIGO: résumé des règles de pratique clinique pour le soin des receveurs de transplants rénaux. Disponible en ligne : [URL] : http://kdigo.org/home/guidelines/care-of-the-kidney-transplant-recipient/
[6] Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:2099-106

individualisé en fonction du risque immunologique, de la qualité du greffon et des caractéristiques du receveur.
Les recommandations internationales en vigueur dans la prise des receveurs de transplants rénaux sont les suivantes[5,6] :

Traitement d'induction
1 : Il est recommandé de commencer une association d'immunosuppresseurs avant ou au moment de la transplantation du rein.
2 : Il est recommandé en transplantation rénale, d'associer un traitement d'induction par un agent biologique à l'immunosuppression initiale.
2.1 : Il est recommandé qu'un anti-IL2-R (antagoniste du récepteur de l'interleukine 2) soit utilisé comme induction de première intention.
2.2 : Il est recommandé qu'un agent déplétant soit utilisé de préférence à un anti-IL2-R chez les transplantés rénaux à haut risque immunologique.

Traitement immunosuppresseur initial
1 : Il est recommandé d'utiliser comme traitement d'entretien initial une association de médicaments immunosuppresseurs comprenant un ICN (inhibiteur de la calcineurine) et un agent antiprolifératif (mycophénolate ou azathioprine), avec ou sans corticostéroïdes.
2 : Il est suggéré que le tacrolimus soit l'ICN de première intention.
2.1 : Il est suggéré que le tacrolimus ou la CsA (cyclosporine A) soit commencé avant, ou au moment de la transplantation sans attendre la reprise de la fonction du greffon.
2.3 : Il est suggéré que le mycophenolate soit l'agent anti-prolifératif de première intention.
2.4 : Il est suggéré que, chez les patients qui ont un faible risque immunologique et qui reçoivent un traitement d'induction, les corticostéroïdes puissent être arrêtés pendant la première semaine de la transplantation.
2.5 : Il est recommandé que les mTORi (inhibiteur(s) de la "mammalian target of rapamycin), s'ils doivent être utilisés, ne le soient pas avant la reprise de la fonction rénale et la cicatrisation de la plaie opératoire.

Traitements immunosuppresseurs d'entretien à long terme
1 : Il est suggéré, en l'absence de rejet aigu, d'utiliser les plus faibles doses prévues de médicaments immunosuppresseurs 2-4 mois après la transplantation.
2 : Il est suggéré de poursuivre les ICNs plutôt que de les arrêter.
3 : Si la prednisone doit être poursuivie au-delà de la première semaine suivant la transplantation, Il est suggéré qu'elle soit continuée plutôt qu'arrêtée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 04/11/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques graves, qui peuvent engager le pronostic vital.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif du rejet d'organe en association à d'autres traitements immunosuppresseurs.
◗ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Ces spécialités sont un traitement de 1ère intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MYFORTIC 180 et 360 mg reste important dans l'indication : « 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 ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

Annexe : modifications du RCP de MYFORTIC 180 et 360 mg, comprimé gastro-résistant

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
4.3 Contre-indications	**4.3 Contre-indications**
Hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients (voir rubrique 6.1). Pour toute information concernant l'utilisation au cours de la grossesse, l'allaitement et la contraception, voir rubrique 4.6.	Myfortic est contre-indiqué : • chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), • chez les femmes en âge 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 en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6), • pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6), • chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6). ~~Pour toute information concernant l'utilisation au cours de la grossesse, l'allaitement et la contraception, voir rubrique 4.6.~~
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	**4.4 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 (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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	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 (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). 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.	protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). 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'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Parmi ces cas, le relais d'un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d'obtenir une normalisation des taux d'IgG sériques. Un dosage du taux d'immunoglobulines sériques doit être effectué chez les patients présentant des infections récurrentes sous Myfortic. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et persistante, une prise en charge appropriée doit être envisagée, en tenant compte des effets cytostatiques potentiels de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B. Des cas de bronchectasie ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Dans certains cas, le relais d'un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d'améliorer les symptômes respiratoires. Le risque de bronchectasie peut être lié à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas de pneumopathie interstitielle ont également été rapportés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'examiner les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels qu'une toux et une dyspnée, afin de rechercher des signes de pneumopathie interstitielle sous-jacente. Des cas de réactivation d'hépatite B (VHB) ou d'hépatite C (VHC) ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, dont les dérivés de l'acide mycophénolique (MPA) Myfortic et le mycophénolate mofetil (MMF). Chez les patients infectés, une surveillance des signes cliniques et biologiques d'une réactivation du VHB ou VHC est recommandée. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA (dont le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique) en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel les dérivés du MPA 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

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
	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 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 x 10^3/µl), il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Myfortic.	Chez les patients traités par Myfortic, il convient de surveiller l'apparition d'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie ou une anémie ; voir rubrique 4.8), 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 Myfortic 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'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10^3/µl ou une anémie), 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 (voir rubrique 4.5).La vaccination antigrippale peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination contre la grippe.	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 (voir rubrique 4.5). 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.	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, Myfortic 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.	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 interchangés ou substitués indistinctement.	En raison de leurs profils pharmacocinétiques différents, le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil ne peuvent pas être interchangés 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	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-lymphocytes T 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

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
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 (voir rubrique 4.6).	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 (voir rubrique 4.6). <u>Effets tératogènes</u> Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45-49%) et des malformations congénitales (taux estimé de 23-27%) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patients hommes et femmes en âge de procréer doivent être avertis des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec Myfortic. Les médecins doivent s'assurer que les patients hommes et femmes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse. <u>Contraception (voir rubrique 4.6)</u> Etant donné le potentiel génotoxique et tératogène de Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Myfortic ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
	Il est 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 dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients traités par Myfortic, d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de Myfortic par le partenaire masculin. <u>Matériel éducationnel</u> Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes. <u>Précautions additionnelles</u> 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.
4.6. Grossesse et allaitement	**4.6. Grossesse et allaitement**

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
	Femmes en âge de procréer Un traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif. **Contraception chez l'homme et chez la femme** Myfortic est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces. Etant donné le potentiel génotoxique et tératogène de Myfortic, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, et pendant les 6 semaines qui suivent la dernière prise de Myfortic ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. Il est 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 dans le liquide séminal. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant les 90 jours qui suivent la dernière prise de Myfortic par le partenaire masculin.
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.	**Grossesse** L'utilisation de Myfortic est contre-indiquée pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse. Les patients et les patientes en âge de procréer doivent être avertis d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informés et conseillés sur la prévention et la planification d'une grossesse. Avant de débuter un traitement par Myfortic, les femmes en âge de procréer

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
	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, le cas échéant, être réalisé dans les 8 à 10 jours après le premier et immédiatement avant de débuter Myfortic. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse. Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse : • Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 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 des 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). Des malformations congénitales, incluant des cas de malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :
~~Les données concernant l'utilisation de Myfortic chez la femme enceinte sont limitées. Cependant, des~~ malformations congénitales ~~incluant des malformations~~ de l'oreille, c'est-à-dire 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.~~	• 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.

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
Des études ~~réalisées~~ chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). **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.	• 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. De plus, les malformations suivantes ont été rapportées de manière isolée : • 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). **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 (voir rubrique 4.3). **Fertilité** Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'être humain avec Myfortic pour évaluer ses effets sur la fertilité. Lors d'une étude sur la fertilité du mâle et de la femelle menée chez le rat, aucun effet n'a été observé jusqu'à une dose respectivement de 40 mg/kg et 20 mg/kg (voir rubrique 5.3).
4.8 Effets indésirables	**4.8 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 (voir rubrique	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 (voir rubrique 4.4).

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
4.4). 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.	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 (voir rubrique 4.4). 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.	***Infections opportunistes*** Tous les patients transplantés encourent un risque accru de développer des infections opportunistes; ce risque augmente avec la charge immunosuppressive totale (voir rubrique 4.4). 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.	***Sujets 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.	***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 (≥1/10) Fréquent (≥1/100 et <1/10) Peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100) Rare (<1/1 000) Très rare (<1/10 000)	Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories suivantes : Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100 et <1/10) Peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100) Rare (<1/1 000) Très rare (<1/10 000)

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*

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-duodénal*, péritonite*

Tableau 1

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*

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: Leucopénie

Fréquent: Anémie, thrombocytopénie

Peu fréquent: Lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie

Fréquent : Hyperkaliémie, hypomagnésemie

Peu fréquent: Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie

Affections psychiatriques

Fréquent : Anxiété

Peu fréquent: Rêves anormaux*, perceptions délirantes*, insomnie*

Affections du système nerveux

Fréquent: Etourdissements, céphalées

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)		
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation de la créatininémie
	Peu fréquent	Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, ~~complications~~ urétrale~~s~~
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*

Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016)
(informations surlignées en bleu = informations déplacées)

Peu fréquent: Tremblement

Affections oculaires

Peu fréquent: Conjonctivite*, vision brouillée*

Affections cardiaques

Peu fréquent: Tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypertension

Fréquent : Hypotension

Peu fréquent: Lymphocèle*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Toux, dyspnée

Peu fréquent: Pneumopathie interstitielle, congestion pulmonaire*, sifflement*, œdème pulmonaire*

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Diarrhée

Fréquent: Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, nausées, vomissements

Peu fréquent: Sensibilité abdominale, hémorragie digestive, éructation, 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-duodénal*, péritonite*

Affections hépatobiliaires

Fréquent: Tests fonctionnels hépatiques anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Acné, prurit

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
* : effet rapporté uniquement chez 1 patient sur 372	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 de la créatininémie Peu fréquent: Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, sténose urétrale **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: Syndrome pseudo-grippal, œdème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, sensation de faiblesse* **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Peu fréquent : Contusion* * : 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.	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. Des éruptions cutanées et des agranulocytoses ont été identifiées comme effet indésirable après la mise sur le marché.
D'autres effets indésirables sont imputables aux dérivés ~~de l'acide mycophénolique (y compris le mycophénolate mofétil)~~ et constituent un effet de	D'autres effets indésirables sont imputables aux dérivés du MPA et constituent un effet de classe : **Infections et infestations** : Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris méningite,

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
classe : **Troubles digestifs :** colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodénal. ~~**Troubles liés à l'immunosuppression** :~~ 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 (voir rubrique 4.4). **Troubles hématologiques** : neutropénie, pancytopénie.	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 (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 du MPA (voir rubrique 4.4). **Affections du système immunitaire** : Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association à d'autres immunosuppresseurs. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchectasie ont également été rapportés lors d'association avec 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 du MPA. 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. **Troubles digestifs** : Colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodénal. **Grossesse, puerperium et conditions périnatales** : Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate, surtout au cours du premier trimestre (voir rubrique 4.6). **Affections congénitales** :

Anciens libellés du RCP (Rectificatif du 22/01/2009)	Nouveaux libellés du RCP (Dernier rectificatif du 03/03/2016) *(informations surlignées en bleu = informations déplacées)*
	Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.6). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.