



Décembre 2014

## **Mycophénolate mofétil (CellCept®), ses génériques et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : nouvelles mises en garde concernant les risques d'hypogammaglobulinémie et de bronchectasie**

*Information destinée aux chirurgiens cardio-thoraciques, chirurgiens viscéraux digestifs, cardiologues hospitaliers, pneumologues hospitaliers, néphrologues hospitaliers, hépatologues hospitaliers, urologues hospitaliers, spécialistes de médecine interne, rhumatologues hospitaliers, dermatologues hospitaliers, anesthésistes-réanimateurs, pharmaciens de ville et hospitaliers*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

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

### **Résumé**

#### Hypogammaglobulinémie

- Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Chez les patients présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines (Ig) sériques doit être effectué.
- En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée. Dans certains des cas d'hypogammaglobulinémie rapportés, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation du taux sérique d'IgG.

#### Bronchectasie

- Des cas de bronchectasie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique, en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.
- Dans certains cas pour lesquels le diagnostic de bronchectasie a été confirmé, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a permis une amélioration des symptômes respiratoires.

### **Informations complémentaires**

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue qui est complètement transformée en sa forme pharmacologique active, l'acide mycophénolique. Le mycophénolate sodique est un sel de sodium de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est caractérisé par des effets cytostatiques puissants sur les lymphocytes B et T.

Une revue des cas rapportés et des études publiées a montré que le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique administré en association avec d'autres immunosuppresseurs peut provoquer une hypogammaglobulinémie et une bronchectasie.

Plus particulièrement, les patients traités par mycophénolate mofétil, qui ont développé une bronchectasie, présentaient généralement une toux productive persistante et, dans certains cas, des infections récurrentes des voies respiratoires

supérieures. Le diagnostic a été confirmé par tomographie haute résolution du thorax. Les symptômes respiratoires sont apparus quelques mois à plusieurs années après le début du traitement par mycophénolate mofétil. Compte tenu de cette période de latence relativement longue, il n'a pas été possible d'estimer avec fiabilité l'incidence des bronchectasies, à partir d'essais cliniques conduits sur une courte durée. Le risque de bronchectasie pourrait être lié à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct de l'acide mycophénolique sur le poumon.

Outre les cas de bronchectasie, des notifications isolées de pneumopathie interstitielle ont été rapportées avec le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique. Certains cas d'évolution fatale, ont été rapportés avec le mycophénolate mofétil. En conséquence, chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, il est recommandé aux médecins de considérer la possibilité de survenue de ces affections dans le cadre du diagnostic différentiel.

L'hypogammaglobulinémie peut cliniquement se présenter sous forme d'infections récurrentes. Etant donné que les taux sériques d'immunoglobulines n'ont pas été systématiquement mesurés au cours des essais cliniques, l'incidence de l'hypogammaglobulinémie n'est pas connue.

### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

### Information médicale

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

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
CELLCEPT® 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT® 250 mg, gélules / CELLCEPT® 500 mg, comprimés. CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ROCHE Service d'Information Médicale et Pharmaceutique Tél : 01.47.61.47.61
MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales - Tél : 01 55 47 66 00
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg et 500 mg, gélule	ACCORD HEALTHCARE France SAS Information Médicale et Pharmaceutique - Tél. : +33 362 138 405
MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 500 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUES Pharmacovigilance & Information Médicale - Tél : 04 72 71 63 97
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0811 907 917
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé	EG LABO Pharmacovigilance Et Information Médicale - Tél: 01 46 94 86 86
MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 0810 123 550
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Pharmacovigilance & Information médicale - N° vert : 0800 455 799
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 250 mg, gélule	SANOVI-AVENTIS France Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0 800 394 00 (métropole) / 0 800 626 626 (DOM TOM)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 MG, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 MG, comprimé pelliculé	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0 800 51 34 11
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg, gélule	ZYDUS FRANCE Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 41 19 18 50

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