



Juin 2018

Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : modification des recommandations en matière de contraception

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

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant du mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et de l'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique (Myfortic®) souhaitent vous informer de ce qui suit:

Résumé

Suite à une revue approfondie des données chez les patients de sexe masculin, les recommandations de l'EMA en matière de contraception datées de 2015 pour les médicaments à base de mycophénolate (Mycophénolate mofétil (MMF¹) et acide mycophénolique (MPA)) viennent d'être actualisées.

• **Chez l'homme :**

Les données cliniques disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par un médicament à base de mycophénolate. Cependant, le MMF et le MPA sont génotoxiques et un risque ne peut pas être totalement exclu.

Aussi, les **patients de sexe masculin** traités par un médicament à base de mycophénolate, doivent être informés de ce **risque potentiel** qui conduit à l'utilisation préférable d'une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement, chez le **patient ou sa/ses partenaires féminines** (et non plus chez les deux).

• **Chez la femme en âge de procréer :**

Le risque tératogène en cas de traitement de la mère pendant la grossesse reste majeur. C'est pourquoi les médicaments à base de mycophénolate restent contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace. Ces médicaments sont également contre-indiqués chez les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Aussi, pour les **patientes susceptibles de procréer, au moins une méthode contraceptive efficace** doit être utilisée avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'utilisation de deux méthodes contraceptives est recommandée, mais n'est plus obligatoire.

Par ailleurs, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments. Pour tous les patients, la durée de validité de la prescription initiale hospitalière est désormais de un an (au lieu de six mois) ; par conséquent, pour les femmes susceptibles de procréer, l'accord de soins signé avec le médecin lors de cette prescription est également valable un an.

Contexte relatif à la sécurité d'emploi

• **Risque chez la femme enceinte**

Le mycophénolate, indiqué pour prévenir un rejet de greffe, est un **tératogène majeur chez l'être humain** connu pour provoquer des fausses couches et des malformations congénitales en cas d'exposition au cours de la grossesse. Chez

les femmes enceintes exposées, le mycophénolate entraîne 45 à 49 % de fausses couches et 23 à 27 % de malformations congénitales chez les nouveau-nés vivants.

Les médicaments à base de mycophénolate (MMF¹ ou MPA) sont par conséquent contre-indiqués chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace. Le mycophénolate est également contre-indiqué chez les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée permettant de prévenir un rejet de greffe. De plus, avant de débiter un traitement par mycophénolate, les femmes en âge de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif. Il est recommandé qu'un deuxième test de grossesse soit réalisé 8 à 10 jours plus tard pour confirmer la négativité du premier test.

- **Actualisation des recommandations concernant la contraception**

Suite à une revue approfondie des données non cliniques et cliniques concernant les patients de sexe masculin ayant procréé alors qu'ils étaient traités par MMF et MPA, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a actualisé ses recommandations de 2015 en matière de contraception pour les médicaments à base de mycophénolate (MMF et MPA).

Bien que la quantité de mycophénolate présente dans le sperme n'ait pas été déterminée, les données issues des études chez l'animal montrent que la quantité maximale de mycophénolate susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un effet. Toutefois, il a été démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant de peu les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme ; le risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être totalement exclu.

L'EMA recommande désormais que les patients de sexe masculin ou leur/leurs partenaires féminines soient informés de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au minimum 90 jours suivant l'arrêt du traitement par mycophénolate. En cas de souhait de procréation, le patient doit en discuter avec son médecin-prescripteur afin de décider du traitement le plus approprié. Il ne doit pas arrêter son traitement sans avis médical.

La recommandation précédente concernant l'utilisation chez les patients de sexe masculin d'un préservatif en plus de l'utilisation par leurs partenaires féminines d'une méthode contraceptive hautement efficace est supprimée du résumé des caractéristiques du produit car elle ne reflète pas le niveau de risque.

Les risques pour les femmes restent inchangés. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser **au moins une méthode contraceptive efficace** avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate. Toutefois, il est préférable d'utiliser deux méthodes contraceptives complémentaires afin de réduire le risque d'échec de la contraception.

Aussi, dans le cadre du parcours de soins des patients recevant un traitement par mycophénolate, il est fortement recommandé aux prescripteurs d'inclure dans les courriers de liaison et/ou comptes-rendus, les informations concernant ce risque et les mesures de prévention et de réduction de ce risque.

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés ont par ailleurs été modifiées par l'ANSM afin d'être davantage en adéquation avec la surveillance requise pour ces traitements et la pratique de soin actuelle, notamment au long cours. **La durée de validité de la prescription initiale hospitalière et, pour les femmes concernées, du formulaire d'accord de soins signé avec le médecin passe ainsi de six mois à un an.** Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont : « Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière annuelle nécessite le recueil d'un accord de soin ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli. ».

Mise en garde sur les utilisations hors-AMM

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

¹ Le MMF est une prodrogue du MPA

Matériel éducationnel : guides pour les professionnels de santé et les patients, formulaire d'accord de soins

Le matériel éducationnel actuellement en vigueur (guide pour les professionnels de santé, guide pour les patients, formulaire d'accord de soins et de contraception) sera mis à jour conformément à ces nouvelles recommandations de l'EMA. Nous vous recommandons de prendre connaissance de ces documents actualisés et de les utiliser lors de toute prescription ou délivrance des spécialités à base de mycophénolate.

Ces documents seront transmis aux professionnels de santé concernés. Ils seront également téléchargeables à partir du site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), de celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et des sites du laboratoire Roche et des laboratoires de médicaments génériques.

Vous pourrez aussi commander des exemplaires supplémentaires de l'ensemble de ces documents en contactant les laboratoires concernés (voir tableau ci-après).

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez <http://ansm.sante.fr>, ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de mycophénolate mofétile ou de mycophénolate sodique, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir le tableau ci-dessous).

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 970 109
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé	EG LABO Pharmacovigilance Et Information Médicale Tel : 01 46 94 86 86
MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 123 550 (Service & appel gratuits)
MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales Tel : 01.55.47.66.00
CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT® 250 mg, gélules/ CELLCEPT® 500 mg, comprimés CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ROCHE Service d'Information Médicale et Pharmaceutique Tel : 01.47.61.47.61
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Information Médicale N° Vert : 0800 455 799
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg, comprimé pelliculé	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance Service & appel gratuits: 0 800 513 411

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de nos meilleures salutations.